Vergleichende Untersuchungen des Fibrinolysesystems im Blutplasma und in der Cantharidenblasenflüssigkeit bei verschiedenen Krankheitsgruppen

von

Hartmut Reeg

aus München

1964

1964 R 84

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Vergleichende Untersuchungen des Fibrinolysesystems im Blutplasma und in der Cantharidenblasenflüssigkeit bei verschiedenen Krankheitsgruppen.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
zu
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hartmut Reeg
aus München

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. G. Theissing
Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1964

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitender Teil

I. Fibrinolyse

Geschichtliches über Fibrinolyse 1
Definition der Fibrinolyse 3
Funktion der Fibrinolyse 4
Reaktionsmechanismus 4
Nomenklatur 5
An der Fibrinolyse beteiligte Enzyme und ihre Wirkung 6
Inhibitorensystem der Fibrinolyse 8
Aktivierungs- und Inaktivierungsvorgänge der Fibrinolyse 10
Anorganische und organische Substanzen, die einen Einfluß im Sinne einer Aktivierung auf die Fibrinolyse ausüben 18
Die Bedeutung der Blutzellen bei der Fibrinolyse 19
Fibrinolyse und Blutgerinnung 20
Physiologisch ausgelöste Fibrinolyse 21
Tages- und Nachtschwankungen der Fibrinolyse 22
Fibrinolyse und Alter und Geschlecht 23
Fibrinolyse und Klinik 24
Leichenblut und Fibrinolyse 27
Fibrinolyse und Endothel 28

II. Kapillarpermeabilität

Definition 29
Morphologie 29
Grundzüge der Kapillarpermeabilität 29
Hämodynamische Faktoren und semipermeabele Membran 31
Diffusions- und Filtrationsvorgänge 32
Vasomotion 33
Aktiver Stoffaustausch 34
Interstitium 34
Stofftransport innerhalb der Gewebe 35
Gesteigerte Kapillarpermeabilität 36
Blutgerinnung und Kapillarpermeabilität 36

Seite

Kapillarpermeabilität bei einigen Erkrankungen 37
Alter und Permeabilität 38
Entzündung und Kapillarpermeabilität 38

III. Cantharidenblase

Entstehung der Cantharidenblase 39
Inhalt der Cantharidenblase 39
Unterschied zwischen Gewebesaft und Blasenflüssigkeit 40
Fibrinolyse und Lymphe 41

IV. Marcumar 42

B. Eigene Untersuchungen

I. Material 44
II. Methodik 45
Schwierigkeiten in der Beurteilung 52
Zusammensetzung der Gruppen 52

III. Ergebnis und Tabellen 53
Lyse bei Streptokinasebeimpfung 58
Ergebnis bei Zusatz von Plasma bzw. Blasenflüssigkeit zu den Fibrinplatten 58
Allgemeines Ergebnis bei Blasen- und Plasmaeuglobulinfällung 59
Allgemeines über die Zahlenergebnisse der Tabellen Va und Vb bei Inkubation mit Streptokinase 59
Unterschiede in der fibrinolytischen Aktivität zwischen Blasenflüssigkeit und Plasma bei Zusammenfassung aller Versuche 62
Inhibitoren 67
Abweichungen der fibrinolytischen Aktivität der Blasenflüssigkeit und des Plasmas von den in Tabelle VI angegebenen Gesamtwerten bei den Geschlechtern, bei zwei Altersgruppen und bei den erwähnten Krankheitsgruppen 67
Ergebnisse beim Vergleich der fibrinolytischen Aktivität zwischen den Geschlechtern 74
Altersabhängigkeit der Fibrinolyse 74
Ergebnisse beim Vergleich der fibrinolytischen Aktivität innerhalb der Krankheitsgruppen 79
Verteilung der Maximal- und Minimalwerte auf die einzelnen Krankheitsgruppen 83
Vergleich der Mittelwerte von der Gesamtversuchsreihe mit denen der einzelnen Krankheitsgruppen 83

Seite

IV. Diskussion

Wie erklärt sich der Lysewert bei Zusatz von Streptokinase zu den 1 %igen Fibrinplatten? 87

Warum kommt es bei Zusatz von Blasenflüssigkeit oder Plasma auf den Fibrinplatten zu keiner Lyse? 87

Warum entsteht bei Zusatz von Blasen- bzw. Plasma-euglobulin zu den Fibrinplatten eine Lyse? 88

Differenzen zwischen der fibrinolytischen Aktivität im Plasma und in der Blasenflüssigkeit bei Auswertung aller Versuche 88

Inhibitoren in Blase und Plasma 89

Gegen Plasmin gerichteter Inhibitor 89

Wie ist der statistisch gesicherte höhere Proaktivatorwert in der Blase zu erklären? 89

Warum kommt es in der Euglobulinfraktion zur Bestimmung des Proaktivators zu so hohen Lysewerten? 90

Allgemeine Gesichtspunkte über Fibrinolyse bei verschiedenem Alter, verschiedenem Geschlecht und unterschiedlichen Krankheitsgruppen 90

C. Zusammenfassung 92

D. Literaturangabe 93

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0070

Geschichtliches über die Fibrinolyse

Schon seit vielen Jahren kennt man den Begriff der Fibrinolyse, jedoch erst in letzter Zeit hat man sich näher mit dem enzymatischen Vorgang beschäftigt, zumal er auch bei der Thrombolyse therapeutisches Interesse gefunden hat. Seit man nun dieses Fermentsystem, wie wir noch näher anführen werden, beeinflussen kann, nahm die Forschung über dieses Gebiet einen großen Aufschwung.

MORGANGNI (161, 131) hat bereits 1761 in seinem Werk "De sedibus et causis morborum" darauf hingewiesen, daß das Leichenblut bei plötzlichen Todesfällen flüssig bleibt. So berichten uns jedenfalls die Obduzenten jenes Jahrhunderts. Ungefähr 70 Jahre später beschrieb auch JOHN HUNTER (109) das Flüssigbleiben des Blutes plötzlich Verstorbener; er bemerkte das Gleiche auch nach Anfällen, nach Ärger, bei einem Schlag gegen den Magen und nach Erhängen (54).

SHERRY UND ALKJAERSIG (200) legen den Kenntnissen über die Fibrinolyse und über das Fibrinolysin drei unabhängige geschichtliche Quellen zugrunde:

1. Die Erkennung eines Streptokokkenenzyms, welches die Fibrinolyse bei entstandenen menschlichen Blutgerinnseln ermöglicht.
2. Die bekannte fibrinolytische Aktivität.
3. Die bekannte proteolytische Aktivität des Blutes.

Es waren 1933 TILLET UND GARNER (215), die eine fibrinolytische Aktivität für menschliche Blutgerinnsel erkannten; sie wurde durch gewisse Arten von hämolytischen Streptokokken hervorgerufen. Von den Autoren wurde dieser Stoff als "Streptokokken-Fibrinolysin" definiert. MILSTONE (160) kam 1941 zu dem gleichen Ergebnis wie TILLET, jedoch konnte er noch zeigen, daß sich die Auflösung des künstlichen Gerinnsels sehr heftig verstärkte, wenn man eine kleine Menge Euglobulin des menschlichen Serums der Mischung mit Streptokokken-Fibrinolysin zusetzte. Das Serumglobulin konnte durch Fällung am isoelektrischen Punkt (pH = 5,2) leicht gewonnen werden. MILSTONE nannte diese Substanz "plasmalysing factor" und dachte, daß jener Faktor mit dem Streptokokken-Fibrinolysin in Wechselwirkung steht, um ein aktives Lysesystem zu bilden.

Von 1943 bis 1945 bewiesen KAPLAN (121) und CHRISTENSEN (50) unabhängig voneinander, daß das von MILSTONE beschriebene Plasmaeuglobulin die inaktive Vorstufe des proteolytisch und fibrinolytisch wirkenden Fermentes ist, die durch das sogenannte Streptokokken-Fibrinolysin aktiviert wird. CHRISTENSEN schlug nun zum ersten Mal den Namen Streptokinase vor.

Wie bereits erwähnt wurde, ist die fibrinolytische Aktivität des menschlichen Blutes schon lange bekannt. Vor über 100 Jahren beobachteten DENIS und später ZIMMERMANN (151), daß das Fibrin des menschlichen Blutes in 12 bis 24 Stunden zerfällt. DASTRE (59, 131) der Nachfolger von Claude BERNHARD an der Sorbonne in Paris, wies 1893 nach, daß das Blut von Hunden nach einem Aderlaß eine fibrinolytische Aktivität zeigte. Obgleich diese Beobachtung der Blutverdünnung zugeschrieben werden konnte, bestand DASTRE darauf, diese Fibrinverringerung einer tatsächlichen Zerstörung oder Lyse des Fibrins zuzuordnen und bezeichnete den Vorgang als F i b r i n o l y s e. NOLF 1905 (175), der sich besonders mit der Blutgerinnung befaßte, hielt den Gerinnungsprozeß für einen proteolytischen und stellte die Fibrinolyse als Endstufe dieses Prozesses hin. Es hat sich zwar gezeigt, daß die Fibrinolyse ein proteolytischer Vorgang ist, jedoch handelt es sich bei der Blutgerinnung und Fibrinolyse um zwei getrennte, wenn auch sehr ähnliche Vorgänge. 1937 erweckte YUDIN (151) wiederum das Interesse für die Spontanfibrinolyse, indem er die Verwendung von Kadaverblut für Transfusionszwecke diskutierte (ohne Antikoagulantien). Er verwendete Individuen, die durch plötzliche Unglücksfälle ums Leben kamen und keine chronischen Leiden aufwiesen. Zwar führte die Veneneröffnung bei diesen Verstorbenen zur Gerinnung, jedoch folgte dieser in wenigen Stunden eine bleibende Verflüssigung des Blutes.

Die proteolytische Aktivität wurde wohl zuerst von DENYS UND MARBAIX im Jahre 1889 gefunden (62). Sie stellten fest, daß sich im Serum nach vorhergegangener Chloroformbehandlung ein thermolabiler proteolytischer Stoff entwickelte. DELEZENE UND POZERSKI (60) zeigten, daß Chloroform die Hemmfaktoren der proteolytischen Fermente beseitigt und nun ein aktives Enzym im Serum erscheint. 1911 berichtete OPIE ET AL. (182) über die Ähnlichkeit dieses aktivierten Enzyms mit den Eigenschaften des Trypsins (pH - Optimum und anderes mehr (50)).

1942 erforschten TAGNON ET AL. (214), daß die Euglobulinfraktion von chloroformbehandelten Seren streng fibrinolytisch ist.

Durch diese Grundlagen und mit Hilfe ihrer eigenen Untersuchungen kamen CHRISTENSEN (51) und KAPLAN (121) zu dem Schluß, daß im Blut aus einer inaktiven Vorstufe (natürlich vorkommendes Serumglobulin) durch einen Aktivator bzw. Streptokinase ein aktiv fibrinolytisches und proteolytisches Enzym gebildet wird.

Der entscheidende Schritt zur Erforschung des Reaktionsmechanismus der Fibrinolyse ist jedoch, wie bereits gesagt, durch die Beobachtung des amerikanischen Klinikers TILLET (215) im Jahre 1933 gemacht worden, denn nun war es möglich, den fibrinolytischen Vorgang in seinen Einzelheiten zu studieren, weil man ihn jederzeit auslösen konnte. Der Wirkstoff des Streptokokkenfiltrates ist die sogenannte Streptokinase, die das Fibringerinnsel nicht direkt auflöst, sondern zunächst eine Vorstufe des fibrinolytischen Systems (132) aktiviert, die dann zur eigentlichen Aktivierung der Fibrinolyse beiträgt.

Definition der Fibrinolyse

Bevor vom Reaktionsmechanismus der Fibrinolyse gesprochen werden soll, muß erst in kurzen Worten eine Definition des heute gebrauchten Wortes Fibrinolyse gegeben werden. Die Auflösung bzw. Spaltung des bei den Gerinnungsprozessen aus Fibrinogen entstandenen Fibrins mit Hilfe eines fermentativen Systems in Spaltstücke, sogenannte Polypeptide, in vitro oder in vivo bezeichnet man heute als Fibrinolyse. Es ist also ein enzymatischer Vorgang. Unter Thrombolyse wollen GROSS ET AL. (100) die klinische Thrombenauflösung verstanden wissen, um sie, da es sich um einen komplizierten Vorgang handelt, von der Fibrinolyse zu unterscheiden.

Übrigens wird die Fibrinolyse wegen ihrer Ähnlichkeit und Beziehung zur Blutgerinnung auch als vierte Phase der Blutgerinnung bezeichnet (94, 118).

Funktion der Fibrinolyse

Der Körper verfügt also über ein Fermentsystem, dessen Aufgabe darin besteht, das geronnene Fibrin, welches bei der Blutgerinnung Wundheilung, entzündlichen Vorgängen und Exsudatbildung anfällt, wieder wegzuschaffen, sobald es seine Aufgabe erfüllt hat. Man könnte nun das fibrinolytische System auch als Gegenstück zur Blutgerinnung oder vielleicht sogar zur allgemeinen Gerinnung von Körpersäften, deren Strom in einem kanalikulären System aufrechterhalten bleiben soll, betrachten; man hat ja auch gefunden, daß in allen diesen kanalikulären Systemen wie Tränen-, Speichel-, Milchdrüsensystem und harnableitenden Organen eine fibrinolytische Aktivität vorhanden ist, (116) und damit die Fähigkeit besteht, ein aktives Ferment zu bilden. Auch bei der Menstruation spielt die intrauterine Fibrinolyse eine beträchtliche Rolle bei der Auflösung der Gerinnsel des Menstruationsblutes, um die Geburtswege offen zu halten. Eine wichtige Funktion der Fibrinolyse besteht in der sogenannten Defibrinierung der Körperhöhlen, in denen es zu einem hämorrhagischen Erguß gekommen ist (103). Das Blut in solchen Körperhöhlen verflüssigt sich durch Fibrinolyse schon bereits nach 15 bis 30 Minuten wieder (103), somit kommt es zu einer leichteren Resorption und zu keiner Schwartenbildung.

KOLLER vergleicht das Fibrinolysesystem mit dem Fermentsystem der Blutgerinnung (132). Bei beiden bildet sich aus einer inaktiven Vorstufe des Plasmas, dem Prothrombin bzw. Profibrinolysin (Plasminogen), das proteolytische Ferment Thrombin bzw. Plasmin oder Fibrinolysin. - Das Thrombin spaltet nun vom Fibrinogenmolekül Fibrinopeptid ab, während das Fibrin durch Fibrinolysin (Plasmin) in kleinere Spaltstücke, die Polypeptide, zerlegt wird.

Reaktionsmechanismus

Die inaktive Vorstufe wird auf zwei verschiedene Arten in das aktive Ferment übergeführt: Einmal durch einen Gewebsaktivator (3,22) und zum anderen durch einen bluteigenen Aktivator. Auch der eben angeführte Aktivator entspringt seinerseits sicher einer inaktiven Vor-

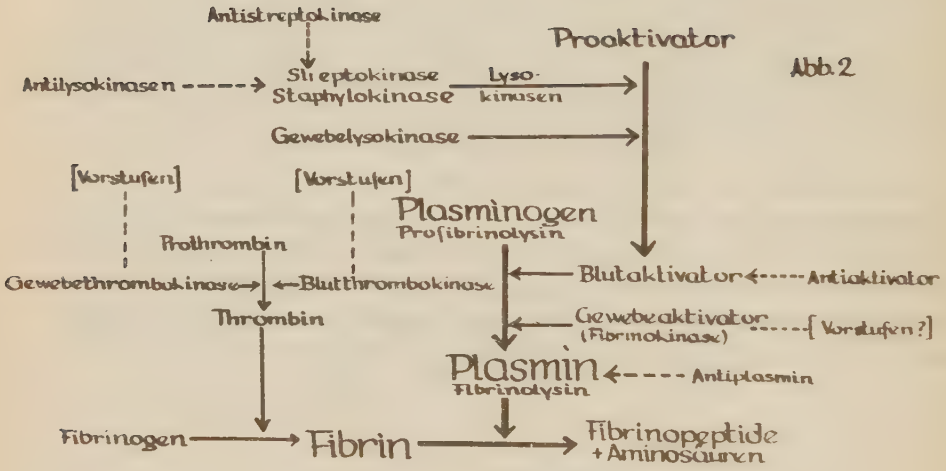
stufe, dem Proaktivator, der durch Streptokinase, um hier bereits kurz die Wirkung der Streptokinase für die artifiziell erzeugte Fibrinolyse zu erwähnen, in den Aktivator umgewandelt wird. Eine chemische exakte Trennung des Proaktivators vom Profibrinolysin ist aber bisher noch nicht gelungen (4, 5, 128, 162, 200, 201). Einzelheiten über die Anschauungen des Reaktionsmechanismus der Fibrinolyse sind noch unter dem Kapitel "Aktivierung der Fibrinolyse durch Streptokinase" zusammengefaßt.

Einige Autoren (KLINE und andere) stehen auf dem Standpunkt, daß eine gewisse Identität zwischen Proaktivator und Plasminogen besteht (näheres siehe Seite 14 und 15), während eine andere Gruppe diese Identität ablehnt und von einem eigenen Proaktivator - Aktivator-System spricht (ASTRUP und andere). DOLESCHEL UND AUERWALD (70) glauben sogar den Beweis hierfür geführt zu haben.

Nomenklatur

Hinsichtlich der verschiedenen Nomenklatur der fibrinolytischen Fermente ist zu sagen, daß es vielleicht besser ist, von Plasmin und Plasminogen zu sprechen, da es sich um Fermente handelt, die neben der reinen fibrinolytischen auch noch eine allgemein proteolytische Wirkung besitzen. Somit werden in dieser Arbeit die Bezeichnungen Plasmin und Plasminogen bevorzugt verwendet, da Fibrinolysin und Profibrinolysin doch mehr oder weniger auf ein ganz spezifisches Sustrat, was ihre Wirkung anbelangt, hindeuten (200, 100).

Das in Abbildung 2 (Seite 6) angegebene Schema soll den allgemeinen Vorgang der Blutgerinnung und Fibrinolyse noch einmal zusammenfassen.



An der Fibrinolyse beteiligte Enzyme und ihre Wirkung

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, sind folgende fibrinabbauende Fermente an der Fibrinolyse beteiligt:

1. Plasmin Fibrinolysin
2. Plasminogen = Profibrinolysin
3. Aktivator
4. Proaktivator

Plasmin ist ein proteolytisches Enzym (ASTRUP, 132) und in seiner Wirkung nicht auf das Fibrin alleine beschränkt, sondern es konnte seine Wirkung auch auf Fibrinogen, Casein, Gelatine, beta-Lactoglobulin, physikalisch-chemisch verwandte Gerinnungsfaktoren des Fibrinogens wie Faktor VIII, sowie die Hormone ACTH, STH u.a. gezei werden. In gereinigten Systemen greift das Plasmin Fibrinogen und Fibrin in gleicher Weise an und zeigt keine Bevorzugung des letzteren. Auch ist pro Einheit proteolytischer Aktivität gemessen an

der Caseinverdauung) die Wirkung des Plasmins auf Fibrinogen und Fibrin gleich der Wirkung, die man für Trypsin und Chymotrypsin beobachtet (198). Einzelheiten über die Plasminwirkung werden von SHERRY UND ALKJAERSIG (200) zusammengefaßt.

Plasmin spaltet aus Fibrin neben großen Bruchstücken (Polypeptide) auch Stickstoff ab, der in 2 - 10 %iger Trichloressigsäure löslich ist (200). Plasmin hat eine große Ähnlichkeit mit Trypsin, beide greifen dieselben synthetischen Substrate an, doch ist Trypsin 35 mal aktiver als die aktivsten Plasminpräparate. Das Verhältnis fibrinolytische Aktivität zu caseinspaltender Aktivität ist für beide Fermente gleich. Dennoch sind Plasmin und Trypsin verschiedene Fermente, denn sie werden durch verschiedene Aktivatoren aus ihren Vorstufen aktiviert, auch Hemmstoffe (50) beeinflussen die Fermente unterschiedlich und das Verhältnis ihrer Aktivität gegenüber Arginin- und Lysinester ist ebenfalls verschieden. Obwohl nun Plasmin in seiner Wirkung auf Fibrin, wie eben erwähnt, nicht spezifisch ist, besteht doch eine Spezifität insofern, als die Vorstufe des Plasmins, das Plasminogen, in selektiver Weise an das Fibrin adsorbiert wird. Erfolgt nun eine Aktivierung des Plasminogens durch den leicht in das Fibrin diffundierenden Aktivator, so kann dieser viel spezifischer und unmittelbarer auf das Fibrin einwirken, als es andere Plasmaeiweißkörper können (4, 54).

Um gleich mit dem Plasminogen (Profibrinolysin), der Vorstufe des Plasmins fortzufahren, so darf gesagt werden (200), daß Plasminogen in enger Beziehung zu Fibrinogen und Fibrin steht. Bei der Gerinnung werden beträchtliche Mengen von Plasminogen an das Fibringerinnsel gebunden. Auch an Stellen, an denen es zur Exsudatbildung kommt, erscheint Plasminogen gleichzeitig mit Fibrinogen und Fibrin. Deshalb ist es äußerst schwierig, ein Fibrinogen frei von Plasminogenverunreinigungen zu gewinnen, dies gelingt höchstens nach wiederholter Fällung des Fibrinogens (198). Jedoch läßt sich eine weitgehende Reindarstellung des Plasminogens leichter erzielen, da Plasminogen die Eigenschaften eines Globulins hat (160). Plasminogen ist an die säurelösliche Euglobulininfraktion gebunden (103).

Inhibitorensystem der Fibrinolyse

Jeder Aktivierungsmechanismus im Organismus ist nicht denkbar, wenn es nicht gleichzeitig im Körper ein Inhibitorensystem gäbe, welches die Gegenregulation der wirksamen Fermentgruppe übernimmt. Seit HILDEBRANDT 1893 ist die Tatsache bekannt, daß das Plasma und Blutserum große Mengen Inhibitor für das proteolytische Fermentsystem enthalten. Diese Inhibitoren sind also gegen die hochaktiven Zwischen- und Endprodukte der Fibrinolyse gerichtet, nicht gegen die Vorstufen im normalen Plasma (132) und werden deshalb Antiplasmin und Antiaktivator bezeichnet. Nach den heutigen Erkenntnissen rechnet man mit zwei Antiplasminen, einem rasch- und einem langsamwirkenden. Auch hier läßt sich wiederum der Vergleich zur Blutgerinnung ziehen, denn auch beim Antithrombin wird zwischen einer Immediat- und einer progressiven Wirkung unterschieden (178). Die zwei Antitrypsine, von denen CLIFFTON (54) schreibt und von denen ein Antitrypsin auch einem Plasminhemmstoff entspricht, seien nur kurz erwähnt. Neben diesen physiologischen, "kongenitalen" Inhibitoren (132) kennen wir noch die erworbenen, von denen wohl die Anti streptokinase auch in therapeutischer Hinsicht (Streptokinase-Resistenztiter) die größte Bedeutung hat. Die Entstehung beruht sicher auf einer immunologischen Wirkung durch eine vorangegangene Streptokokkeninfektion (201).

Ebenso wie die Aktivierung der Fibrinolyse verschiedenen Ursachen und Wirkungen entspringt, so ist auch bekannt, daß die im Serum vorhandene, beträchtliche Inhibitorenaktivität auf unterschiedliche Weise aktiviert werden kann und vergesellschaftet mit zahlreichen Stoffen gefunden wird. Es sollen nun einige Einzelheiten über die Inhibitorenforschung angeführt werden.

LOOMIS, RYDER UND GEORGE (150) haben ein Eiweiß des Rinderserums isoliert, welches 65 % der gesamten Serumhemmwirkung erklärt. Es scheint sich bei dieser Substanz um ein Globulin zu handeln. Die Reaktion des Seruminhibitärs mit dem Plasmin wurde von SHULMAN eingehender untersucht. Er kam zu dem Schluß, daß das sogenannte Antiplasmin mit Plasmin stöchiometrisch und irreversibel reagiert. JOHNSON UND SCHNEIDER (115) wiesen die Gegenwart eines Antiplasmins

in den Blutplättchen nach. Obwohl es heißt, daß das Serumantiplasmin an der Oberfläche der Blutplättchen angereichert wird (212), glauben SHERRY UND ALKJAERSIG (200), daß sich das Blutplättchen-Antifibrinolysin vom Seruminhibitor unterscheidet. Während das Serumantiplasmin langsam und progredient mit dem Plasmin reagiert, ist die Wirkung des Thrombozyten-Antiplasmins schlagartig. Zusätzlich muß man anführen, daß Thrombozytenantiplasmin einen festen Komplex mit Plasmin bildet, während das beim Serumantifibrinolysin nicht so sehr der Fall ist.

Es werden im Serum und Plasma zwei Plasmininhibitoren festgestellt. Der eine entfaltet seine Wirkung augenblicklich und temperaturunabhängig, der zweite Inhibitor reagiert langsamer und in einem Ausmaß, das unabhängig von Temperatur und Menge des Plasmins und des Inhibitors selbst ist. Es besteht ein bestimmtes Reaktionsverhältnis zwischen Plasmin und zweitem Inhibitor. Dieser zweite Inhibitor kann in solcher Menge im Plasma und im Serum vorliegen, daß er die 30-fache im Plasma vorliegende Plasminmenge zu inaktivieren vermag.

BAYERLE UND KAMMHUBER (32) berichten, daß das Fibrin Faktoren enthält, die in statu nascendi teils adsorptiv, teils mechanisch gebunden werden und die Fibrinolyse vom Substrat her beeinflussen. So hemmen zum Beispiel am Fibrin haftende Leukocyten (trotz ihrer proteolytischen Fermente) und Thrombozyten die Fibrinolyse recht beträchtlich, sie können sogar eine völlige Hemmung herbeiführen. Auch die Erythrocyten haben eine fibrinolysinhemmende Wirkung. Im Hämolysat geht der Hemmstoff in die wässrige Phase über. Es handelt sich entweder um Vorgänge, die sich an der Oberfläche des Erythrocyten abspielen oder um definierte Inhaltsstoffe der Erythrocyten. Die Wirkung ist nicht artspezifisch.

Ferner sind die hemmende Wirkung von Bakterieneffektoren bei infektiös entzündlichen Prozessen, von Abwehrproteinasen und anderem wie Kaolin, $CaCO_3$ und $BaSO_4$ beschrieben worden.

Es ist noch nicht geklärt, ob es sich bei den Inhibitoren unter anderem um Albumine (32) handelt. Nach CHRISTENSEN UND MAC LEOD (50, RATNOFF 1948) ist die Fibrinolysinhemmung geradezu proportional der Albuminkonzentration eines Systems.

Einen sehr wirksamen Hemmstoff, der wohl der antifibrinolytischen Wirkung einer Protease zuzuschreiben ist, fand man im Pankreasgewebe (105). Das gab auch Anlaß dazu, in der Inaktivierung des Plasmins einen enzymatischen Vorgang zu sehen. Doch konnte diese Behauptung noch nicht bewiesen werden.

Aktivierungs- und Inaktivierungsvorgänge der Fibrinolyse

Wenn jetzt zur Besprechung der aktivierenden Momente der Fibrinolyse übergegangen werden soll, so zeigen sich gewisse Schwierigkeiten in der Bildung einer Systematik für die auslösenden Faktoren, denn jede Systematik bringt gewisse Überschneidungen mit sich.

ASTRUP unterscheidet komplette Aktivatoren (Blut-, Gewebeaktivator, Fibrinokinase, verschiedene Aktivatoren in Körperflüssigkeiten) von einem im Blut vorhandenen inaktiven Proaktivator, der erst durch sogenannte Lysokinasen zum hochaktiven Blutaktivator komplettiert werden muß (vergleiche Abb. 2).

Hochaktive Lysokinasewirkung zeigen verschiedene Bakterientoxine und eine wasserlösliche Phase, die aus Gewebeextrakten gewonnen wird (ASTRUP), aber nicht mit dem Gewebeaktivator (von ASTRUP UND PERMIN) identisch ist.

Es muß nicht immer ein Aktivator gebildet werden, der die Auslösung der Fibrinolyse bewirkt, oftmals genügt schon eine Beseitigung der Inhibitoren (Euglobulinfällung, Chloroform, u.a.m.), um das Phänomen auszulösen. - Wie es nun zu der Aktivatorbildung, sei es physiologischer oder pathologischer Natur, kommt, soll jetzt abgehandelt werden und an den einzelnen Stellen auch gleich auf die entsprechenden Hemmwirkungen der Fibrinolyse, falls solche vorhanden sind, hingewiesen werden.

Am Anfang steht die Spontanfibrinolyse oder die Spontanaktivierung des Plasminogens in Plasmin, das dann die Fibrinolyse auslöst. In der Literatur spricht man an verschiedenen Stellen von Spontanfibrinolyse, wo dieser Begriff eigentlich nicht angebracht erscheint, weil es erst durch Zusatz von gewissen Stoffen zu einer Fibrinolyse gekommen ist. Der eigentliche Begriff Spontanfibrinolyse schließt

jedoch lediglich eine Spontanauflösung des Gerinnsels ohne Zusatz irgendwelcher auslösender Stoffe ein. Der Mechanismus der Spontanfibrinolyse nach obiger Definition ist bisher noch unbekannt. Er unterliegt weitgehend neurovegetativen und innersekretorischen, humoralen Steuerungsmechanismen. RATNOFF (60) spricht von einer Spontanfibrinolyse, wenn der Vorgang folgendermaßen ausgelöst wird:

a) durch primäre Anwesenheit eines Aktivators,
b) durch verminderte Inhibitorenwirkung und
c) als Folge eines Blutgerinnungsprozesses (hier wird es sich wohl um einen physiologischen Gegenregulationsmechanismus handeln).

Dem unter b) Gesagten schließt sich auch FEARNLEY (35) an, der eine Spontanaktivierung des Plasminogens bei Wegfall der Inhibitorenwirkung, wie es bei Verdünnung der Fall ist (in Fällen von Lebererkrankungen, Diabetes mellitus u.a.), beobachtet hat. SHERRY UND ALKJAERSIG sprechen von Spontanaktivierung reinsten Plasminogens durch 50 %iges Glyzerin; hier kommt es innerhalb von einer Woche bei 30° C und einem pH von 7,6 zu einer autokatalytischen Aktivierung (6, 199, 200). Manche Autoren sprechen von einer Spontanfibrinolyse nach operativen Eingriffen oder nach auslösenden Momenten, deren Reaktionsmechanismus noch unbekannt ist.

Nun werden diejenigen Aktivatoren des Plasminogens, die einen direkten Aktivierungsmechanismus zum fibrinolytisch wirksamen Enzym, Plasmin aufweisen, besprochen.

Es ist in erster Linie der Gewebeaktivator (16). Er unterscheidet sich vom Blutaktivator, der durch Lysokinasen aktiviert wird, dadurch, daß der Gewebeaktivator viel stabiler gegen saure Reaktion ist und eine erhöhte Thermostabilität besitzt (17). PERMIN (184) nennt den Gewebeaktivator Fibrinokinase und beschreibt sein Vorkommen in Gewebszellen (185), daher auch der Name Gewebekinase (22). Das Vorkommen eines solchen Aktivators wurde auch von GOLDHABER ET AL., TAGNON ET AL., LEWIS UND FERGUSON, (147) und anderen bestätigt.

Auch ASTRUP (18) untersuchte wie PERMIN (184, 185) jenen Gewebefaktor. Durch diese Autoren wurde bekannt, daß es sich um eine wasserunlösliche Substanz handelt, die mit Aceton und Äther getrocknet und als festes Pulver gewonnen werden kann. Verschiedene Tiere und Organe zeige unterschiedliche Fibrinokinaseaktivität. Eine befrie-

digende Aktivität wurde zum Beispiel in frischen Herzen (15) gefunden. Nach MAC FARLANE UND BIGGS, MAC FARLANE UND PILLING weist Lungengewebeextrakt den größten Gehalt an fibrinolytischer Aktivität auf (174). Von TAGNON UND PETERMANN und LEWIS UND FERGUSON werden erhebliche fibrinolytische Aktivitäten auch dem Uterusgewebe den Nieren-, Nebennieren- und Schilddrüsenextrakten zugeschrieben. Fibrinokinase findet sich aber auch in den Ovarien, der Prostata, der Haut, dem Gehirn, in Tumoren (103) und in Lymphknoten (3). UNGAR UND MIST weisen die Existenz einer Antifibrinokinase nach. - Es handelt sich bei den Gewebeextrakten tatsächlich um einen Aktivator des Plasminogens und nicht um eine durch Proteasen verursachte Reaktion (24).

Während CHRISTENSEN UND MAC LEOD (51) erforschten, daß die Aktivierung der Vorstufe (= Proaktivator) durch Streptokinase ein katalytischer Vorgang ist, stellt die Aktivierung durch Fibrinokinase eine stöchiometrische Reaktion (14) dar.

Wie wir gesagt haben, ist Fibrinokinase in Wasser nicht löslich. Die Aktivierung des Plasminogens im Organismus wird sich deshalb dann ereignen, wenn Plasminogen des Blutes mit Fibrinokinase, die in den unlöslichen Zelleiweißen vorhanden ist, in Kontakt gerät. Das ist der Fall bei Gewebsschädigung und bei erhöhter Zellpermeabilität. Durch Adrenalininjektion kann es zur erhöhten Zellpermeabilität und damit auch zum Kontakt kommen (28).

Als weitere direkte Aktivatoren werden Stoffe, die in Körperflüssigkeiten enthalten sind, angesehen. Die aktivierenden Körperflüssigkeiten sollen hier nur kurz aufgezählt werden (2):

1. Urin (MAC FARLANE ET AL.) bzw. Urokinase (37)
2. Milch
3. Tränen (STORM)
4. Speichel (GEIGER)
5. Spermaflüssigkeit (ASTRUP)
6. Trypsin und einige andere mehr.

Es darf an dieser Stelle die zeitliche Beziehung und andere Gemeinsamkeiten über die Stoffe: Trypsin, Urokinase und Streptokinase, vorweggenommen werden. Trypsin aktiviert Plasminogen (200) in Abhängigkeit von der Konzentration in 2 - 4 Stunden, Urokinase in 10 - 3

Minuten und Streptokinase noch schneller (5). Bei diesen drei Aktivatoren besteht eine lineare Beziehung zwischen Konzentration der Aktivatoren (200) und Reaktionsgeschwindigkeit. Sämtliche Aktivatoren greifen Lysin- und Argininester, sowie auch Casein direkt an (6, 200). Es handelt sich also um keine spezifisch fibrinolytischen Proteasen. Bei Trypsin und Urokinase handelt es sich um einen katalytischen Aktivierungsvorgang (6).

Als nächstes wird ein ganz anderer Aktivierungsprozeß besprochen. Hierbei bildet sich aus einer Vorstufe im Blut (= Proaktivator) durch Aktivierung mit sogenannten Lysokinasen (Streptokinase ist die wichtigste) ein wirksamer Blutaktivator, durch den dann Plasminogen in Plasmin überführt wird. Zu den Lysokinasen zählen die Streptokinase, Staphylokinase und die sogenannte Fibrinolysokinase bzw. Gewebelysokinase, die nicht mit der bereits besprochenen Fibrinokinase verwechslt werden darf.

Die Fibrinolysokinase ist hauptsächlich geweblichen Ursprungs und findet sich von den Geweben abgegeben auch im kreisenden Blut (92, u.a.). Sie ist im Gegensatz zur Fibrinokinase wasserlöslich. - Die Samenflüssigkeit enthält beispielsweise neben Plasminogen und aktivem proteolytischen Enzym eine solche Lysokinase (HUGGINS UND VAIL, HUGGINS UND NEAL, 54), die zusammen mit dem Aktivator und einem Enzym aus dem Prostatagewebe (ASTRUP) dazu dient, den Samen flüssig zu halten und den Cervikalpfropf aufzulösen.

Über die Wirkung der Staphylokinase (147) ist noch wenig bekannt, man weiß nur, daß sie auch eine erhebliche fibrinolytische Aktivität auslösen kann.

Der wichtigste Aktivierungsmechanismus der Fibrinolyse bzw. des Proaktivators zum Blutaktivator wird durch Streptokinase vollzogen. Dieser Vorgang kann jederzeit artefiziell erzeugt werden und findet bei der Thrombolyse therapeutisches Interesse.

Der von TILLET erstmalig erkannte Streptokokkenextrakt enthält zwei lysierende Wirkstoffe (132): Die Streptokinase und die Streptodesoxyribonuclease (Streptodornase). Während letztere zur Auflösung der Zellkerne eitriger Exsudate beiträgt, hat die Streptokinase als Lysokinase oben angegebene aktivierende Wirkung. Streptokinase ist

der beste bekannte Aktivator des menschlichen Plasminogens. Schon einige wenige Milligamma Streptokinase (=SK) können beträchtliche Mengen Plasminogen in Minuten aktivieren. Durch MÜLLERTZ UND LASSEN (165) und TROLL UND SHERRY (216) konnte der Beweis erbracht werden, daß die Aktivierung des Plasminogens durch SK keine direkte ist, sondern es sich um eine Zwei-Stufen-Reaktion handelt (200). Der erste Schritt besteht darin, daß SK direkt, stöchiometrisch und vielleicht reversibel mit einem Plasmafaktor (Proaktivator) reagier um einen Aktivator zu bilden. Beim zweiten Schritt verwandelt dann der Aktivator katalytisch Plasminogen in Plasmin und niedermolekulare Peptide bzw. Aminosäuren (100). TROLL UND SHERRY (216) zeigten daß der Aktivator nur Lysinester hydrolysiert, während die jüngeren Untersuchungen von SHERRY UND ALKJAERSIG (200) ergaben, daß der Aktivator, gebildet durch die Wechselwirkung der SK und des Plasmafaktors, sowohl Arginin- als Lysinester spaltet und sogar schwach proteolytisch auf Casein wirkt. Jedoch ist die Identifizierung des Plasmafaktors, der mit SK reagiert, um den Aktivator zu bilden, noch nicht sicher gelungen.

ASTRUP und seine Gruppe glauben, daß der Plasmafaktor vom Plasminogen oder Plasmin getrennt ist und sich somit von diesen unterscheidet (12); einige andere Forschungsergebnisse (198, 216, KLINE, ABLONDI, HAGON UND HUTCHINGS) haben zu der Vermutung geführt, daß der Aktivator durch eine Reaktion zwischen SK und menschlichem Plasmin bzw. Plasminogen entsteht, ohne einen besonderen oder neuen Faktor hervorzurufen (35). KLINE will darunter verstanden haben, da der sogenannte Proaktivator identisch mit Plasminogen ist (ebenso SHERRY UND ALKJAERSIG und KLINE UND FISHMANN).

SCHEMA:

KLINE (129) und andere:

SK + Plasminogen (oder Plasmin) ------> Aktivatorkomple

PLASMINOGEN ------> PLASMIN

ASTRUP und andere:

SK

Proaktivator ------> Aktivator

PLASMINOGEN ------> PLASMIN

Für die Anschauung von LINE spricht, daß die bisherigen Fibrinolysinpräparate noch nicht frei von Aktivator (SK oder Urokinase) sind, durch welchen sie aktiviert werden. Die Vermutung, daß der Aktivator also ein SK - Plasmin - Komplex ist, beruht auf folgenden Beweisen (200):

1. Die Aktivatoreneigenschaften der menschlichen Plasminogen- oder Plasminzubereitungen sind reversibel abhängig von der Gegenwart der SK (198, 216).
2. Bei Gegenwart von SK scheinen die Aktivatoreigenschaften der Plasminogen- oder Plasminzubereitungen (in verschiedenen Reinheitsstufen) direkt mit dem Plasminogen- oder Plasminkonzentration in Verbindung zu stehen (KLINE, 198).
3. Der Aktivator hat einige Eigenschaften des Plasmins, z.B. die Eigenschaft eines proteolytischen Enzyms, welches dazu fähig ist, Lysin- und Arginester zu hydrolysieren.
4. Andere Eigenschaften menschlichen Plasmins (nicht Rinderplasmins) sind durch SK reversibel verändert.

Die Streptokinase ist nicht in der Lage, reines Fibrin oder durch Hitze inaktivierte Gerinnsel (siehe auch eigene Untersuchungen) aufzulösen. Das SK-System braucht stets die Anwesenheit von Plasma oder Serum oder Fraktionen daraus als Quelle des Proaktivators bzw. Plasminogens.

Auch HEIMBURGER UND SCHWICK (104a) diskutieren den Wirkungsmechanismus der Streptokinase. Ihre Untersuchungen wurden mit Hilfe der Fibrinagar-Elektrophorese durchgeführt. Da der Aktivierungsmechanismus der Fibrinolyse durch Streptokinase mit dem Vorhandensein eines Proaktivators (ASTRUP und Mitarbeiter) eng verknüpft ist, beschäftigte man sich zunächst mit der Frage eines selbständigen Proaktivators. HEIMBURGER UND SCHWICK kamen zu dem Schluß, daß sich Proaktivator und Plasminogen nicht nach ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit trennen lassen. Zum gleichen Ergebnis kam auch NORMAN (177a) bei Auftrennung von Humanplasma im Stärkeblock. Es wird deshalb allgemein von einem Proaktivator-Plasminogen-Komplex gesprochen. HEIMBURGER UND SCHWICK sprechen sogar von zwei Proaktivator-Plasminogen-Systemen, die in unterschiedlicher Konzentration nebeneinander vorkommen, sich aber im Proaktivator-Plasminogen-Verhältnis nicht unterscheiden (104a).

Streptokinasezusatz gibt die Bildung eines Proaktivator-Plasminogen-Streptokinase-Komplexes, der – wie Chromatographieversuche ergaben reversibel ist. Der Komplex aus Streptokinase und Proaktivator-Plasminogen ist relativ labil, da Streptokinase von dem entstehenden Plasmin abgebaut wird. – Die fibrinolytische Aktivität ist nur an den vollständigen Komplex gebunden.

Die Streptokinase ist aber weder eine Esterase noch ein proteolytisches Ferment (wie beispielsweise die Urokinase). Die Plasminogen-Plasmin-Umwandlung läuft unter der Einwirkung der Streptokinase sehr schnell ab (177a, 200). Die Aktivierung der Fibrinolyse erfolgt nicht in einer Zwei-Stufen-Reaktion, die in die Aktivierung des Proaktivators und die des Plasminogens als substantiell getrennte Faktoren zu gliedern wäre (177a, 104a), sondern HEIMBURGER UND SCHWICK sind der Ansicht, daß Plasminaktivität und Aktivatorwirksamkeit an ein einziges Serumprotein gebunden sind, nämlich an das Plasminogen und sein Reaktionsprodukt mit Streptokinase. Damit steht dieser Befund im Gegensatz zur Theorie von ASTRUP und seinen Mitarbeitern. Nach der Theorie von HEIMBURGER UND SCHWICK ergibt sich möglicherweise die Folgerung, daß der Plasminogen-Streptokinase-Komplex als sogenannter Aktivator die Umwandlung von Plasminogen in das fibrinolytische Ferment Plasmin katalysiert. Das entspricht der Theorie, die im Schema Seite 14 von KLINE vertreten wird.

KLINE (130) konnte kürzlich den Beweis führen, daß Plasmin zugunsten des Aktivators gehemmt wird, denn geringe Streptokinasemengen führen zur Bildung von Plasmin, hohe Streptokinasedosierung aber fördert die Aktivatorsynthese. Solche Aktivierungsansätze, die Streptokinase im Überschuß enthalten, sind zum Teil völlig frei von proteolytischer Aktivität. Somit wird die Plasminogen-Plasminumwandlung durch hohe Streptokinasemengen blockiert; es bildet sich ein Komplex, der im Initialstadium Aktivatorwirksamkeit besitzt.

Die Streptokinase führt aber außer zur Aktivierung der Fibrinolyse auch noch zu anderen Veränderungen, die kurz aufgezeigt werden sollen. Die Faktoren V und VIII und Fibrinogen werden durch SK-aktivierte Fibrinolyse in vivo reduziert. Gleichzeitig tritt ein schnell wirkendes Antithrombin (VI) auf, das eine Verlängerung der Thrombinzeit, der globalen Gerinnungsteste und des Gerinnselaufbaues mit Verminderung der Gerinnselelastizität bewirkt (66). Bei Überdosie-

rung von Streptokinase verschwindet das Profibrinolysin durch Aufbrauch aus dem Blut und durch die Hypocoagulämie kann eine Blutungsneigung entstehen (WITTE). Nach Infusion tritt ein Anstieg der Immun-Anti-SK auf, die SK-Resistenz nimmt zu. - Es ist auch wissenswert, daß SK-Antikörper und Inhibitoren der Kinase, des Aktivators und des Plasmins im zirkulierenden Blut parenterale SK-Gaben und durch SK-aktiviertes Plasmin hemmen. Das dürfte für klinische Zwecke einer Thrombolyse von entscheidender Bedeutung sein (113).

Anorganische und organische Substanzen, die einen Einfluß im Sinne einer Aktivierung oder Hemmung auf die Fibrinolyse ausüben.

Chloroform (18, 200) und Aceton (200) oder andere physikalisch ähnliche Stoffe führen zu einer langsamen aber ständigen Aktivierung der Fibrinolyse. Es handelt sich hier sicher um eine Ausschaltung der Inhibitorenwirkung (52).

Auch die Anwesenheit neutraler Salze der Zitronensäure (Zitrate) oder andere Polycarbonsäuren zeigen eine gewisse Steigerung der fibrinolytischen Aktivität bei SK-aktiviertem menschlichen Globulin (25, 163). NILSSON ET AL. (174) beschreiben, daß Bier und Wein, nicht aber Aethylalkohol, eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes zur Folge haben (85). Durch in-vitro-Experimente ließ sich in Bier und Wein eine Substanz ermitteln, welche die Aktivatoren des fibrinolytischen Fermentsystems hemmt. Die Isolierung aus Traubenmark ergab einen pektinähnlichen Stoff.

Aber auch Harnstoff, Phosphor, NaCl-Lösung (84), Barbiturat (TAGNON) und vielen anderen Stoffen kommt eine Bedeutung bei der Beeinflussung der Fibrinolyse - vielleicht im Sinne der Inhibitorenblockade - zu.

Eine Verabreichung von bakteriellen Lipopolysacchariden (22, 108) führt zu einer kurzen Steigerung der Fibrinolyse. Es handelt sich hier jedoch nicht um eine direkte Beeinflussung, sondern es kommt über die Leukocyten zu einer Freisetzung von Fibrinokinase (184). Eine Aktivierung der Fibrinolyse wurde durch Fiebertherapie mit Pyrexal (55, 64, 107) und durch andere pyrogene Substanzen (94, 202) mehrfach erwähnt. Diese oben erwähnte Beschleunigung der Fibrinolyse und jene durch Infektion und unsterile Injektionen wird wohl durch Einwirkung der Leukocyten zustande kommen, die einen Proaktivator

enthalten, der beim Zerfall der Leukocyten freigesetzt wird.

Auch die Nicotinsäure (112, 195) führt zu einem Aktivierungsprozeß, der besonders günstig in Kombination mit Heparin (38) ist.

Von Epsilon-Aminocapronsäure wird eine hemmende Wirkung auf die Fibrinolyse beobachtet (96, 171), die sogar recht erheblich sein kann, während kleineren Dosen von Epsilon-Aminocapronsäure veilleic sogar eine Fibrinolyseverstärkung zukommt.

Die Bedeutung der Blutzellen (Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten) bei der Fibrinolyse.

Über die hemmende Wirkung der Erythrocyten wurde bereits gesprochen. Auch die Leukocyten wurden bereits auf den Seiten 9 und 10 abgehandelt, es sei hier nur erwähnt, daß BARNHART UND RIDDLE (29) den zellulären Ursprung des Plasminogens in den menschlichen eosinophilen Leukocyten des Knochenmarks suchen. Lediglich auf die Wirkung der Thrombocyten oder Blutplättchen soll hier noch einmal zusammenfassend eingegangen werden, da ein großer Teil der vom Verfasser untersuchten Erkrankungen eine erhebliche Veränderung im Thrombocytensystem aufweisen.

Die Thrombocyten sind Träger von Hemmstoffen für die Fibrinolyse (JOHNSON UND SCHNEIDER, STEPHANINI UND MURPHY und BIERSTEDT). HALSE (103) sagt einfach, daß eine Thrombocytose mit einem höheren Grad antifibrinolytischer Aktivität verbunden ist, während eine Thrombocytopenie zu einer verstärkten Fibrinolyse (STEPHANINI UND MURPHY) führt (46). FERGUSON ET AL. machen für die Hemmung eine Tryptase in den Blutplättchen verantwortlich, während JOHNSON UND SCHNEIDER ebenso wie STEPHANINI UND MURPHY und DJERASSI UND KLEIN von einem Antiplasmin der Blutplättchen sprechen. Es wurde jedoch später bewiesen, daß es sich nur um eine Adsorption dieser Substanzen an die Thrombocyten handelt. Lediglich eine hemmende Wirkung schreibt den Plättchen auch SHERRY UND ALKJAERSIG und GROSS ET AL. (70) zu, während BIERSTEDT über eine fibrinolysesteigernde Aktivität der Thrombocyten berichtet, die er auch Leichenblut mit starker spontaner fibrinolytischer Aktivität und aus streptokinase- (Varidas) aktiviertem Vollblut isolierte. Nach BIERDERSTEDT's Vorstellungen

adsorbieren die Plättchen Plasmin und kommen so zu einer lytischen Aktivität. GROSS UND HOLEMAN's Untersuchungen beweisen ebenfalls, daß die Plättchen außer mit einer antifibrinolytischen Wirkung noch mit einer anderen Aktivität in den Fibrinolysevorgang eintreten. In einem Testsystem, bestehend aus hochgereinigter SK, Rinderfibrinogen und Thrombin-Calcium-Lösung bringt er Zusatz von menschlichen Blutplättchen in steigender Konzentration eine progressive Verstärkung der Fibrinolyse zustande.

Es kann angenommen werden, daß die Blutplättchen in Kombination mit SK einen Plasminogenaktivater bilden und deshalb Proaktivator enthalten müssen (99).

Die antifibrinolytische Komponente der Thrombocyten wird durch Erhitzen (15 min. bei 80° C) nicht zerstört und ist nicht auswaschbar. Diese Hemmwirkung kann aber durch Proaktivatoraktivität überdeckt werden. Die Proaktivatoraktivität ist hitzelabil und durch Waschen graduell, aber nicht vollständig zu entfernen, sie wird möglicherweise aus dem Plasma adsorbiert.

Einen gleichen Befund beschrieben auch HOLEMANS UND GROSS (106):

a) Blutplättchen des Menschen enthalten eine beträchtliche Menge an Proaktivatoraktivität, aber kein Plasminogen, d.h. die Lyse wird durch Zugabe von mehr Plättchen in ein SK-haltiges Testsystem vergrößert.
b) Der Plättchenproaktivator läßt sich durch Erhitzen (15 min. bei 70° C) zerstören. Die mehrfachen Waschungen ergeben keine vollständige Zerstörung, jedoch eine Abschwächung.
c) Es kommt zur Adsorption des Plättchenaktivators an der Plättchenoberfläche.
d) Rinder- und Menschenplättchen enthalten Antiplasmin, welches thermostabil, nicht auswaschbar und vielleicht plättchenständig ist.
e) Erhitzte Plättchen lassen in einem SK-aktivierten System die Hemmwirkung des Plättchenantiplasmins erkennen.
f) Bei den ernitzten Plättchen ist die Hemmwirkung von der Proaktivatorwirkung überdeckt.

Fibrinolyse und Blutgerinnung

Das fibrinolytische Fermentsystem hat zu den Substraten Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII eine große Affinität. Durch Plasmin kommt es zur hydrolytischen Spaltung dieser Gerinnungsfaktoren und so ver lieren diese ihre Wirkung. Dabei beobachtet man eine initiale kurzfristige Aktivierung der Faktoren V und VIII; Prothrombin und Serum komplement werden in geringem Maße inaktiviert, die Faktoren VII, IX und X, sowie die Plättchen bleiben unverändert (35, 71, 119, CLIFFTON, und SHERRY ET AL.).

Durch Proteolyse von gereinigtem Fibrinogen entsteht als primäres Spaltprodukt ein rasch wirkendes Antithrombin, welches eine Bedeutung bei der posttheombotischen reaktiven Fibrinolyse hat. Durch letztere wird ein Fortschreiten der Gerinnung oder besser des throm botischen Prozesses verhindert. Eine direkte Thrombolyse durch fibrinolytische Fermente und eine gleichzeitige Vasodilatation nach Gerinnungsprozessen bewirken als weitere Komponenten eine Freilegung und Offenhaltung der Blutbahn (120).
Streptokinase und Plasma bewirkt nur eine Faktor-V-Verminderung (71 HÖRDER (107) schreibt dem Pyrexal neben einer fibrinolysesteigernde Wirkung auch eine gleichzeitige Blutgerinnungsveränderung zu; 0,5 gamma Pyrexal führen in vivo zu einem Fibrinolyseanstieg bei gleich zeitiger Gerinnungszeit-Verkürzung und einer Vermehrung der Faktor-V-Aktivität, die vielleicht durch Thrombinspuren bewirkt wird.
Die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor-VII-Komplement, Stuart-Prower-Faktor, Fibrinogen und das antihämophile Globulin werden durch pyrexalinduzierte Fibrinolyse nicht signifikant beeinflußt (1
Bei den meisten fibrinolytischen Ereignissen, die oftmals mit einer Herabsetzung des Fibrinogenspiegels einhergehen, zeigt sich gleichzeitig eine allgemeine hämorrhagische Diathese. Die Feststellung erniedrigter Werte der Gerinnungsfaktoren wie der Plättchenzahl, de Prothrombinwerte, der Retraktion, der Verlängerung der Gerinnungszeit und der Blutungszeit usw., nebst erniedrigtem Fibrinogenspiege läßt daran denken, daß zwischen der Ursache der Fibrinogenerniedrigung und der Erniedrigung der Gerinnungswerte ein Zusammenhang bestehen muß (92). Wie dieser Zusammenhang ist, bleibt jedoch noch ungeklärt. Man diskutiert folgende Vorstellung:

1. Dem Aufbrauch des Fibrinogens entspricht auch ein Gerinnungsfaktorenaufbrauch.

2. Die toxische Schädigung, die zur Fibrinogenerniedrigung führt, führt auch zur Gerinnungsfaktorenerniedrigung.
3. Die proteolytische Aktivität bei Fibrinolysesteigerung wirkt sich vielleicht auch auf die übrigen Gerinnungsfaktoren aus.

Das Fibrinogen spielt nach CLIFFTON (54) und LEWIS UND FERGUSON eine bedeutende Rolle bei der Fibrinolyse. Sie sagen, je niedriger der Fibrinogenspiegel gehalten wird, desto schneller geht die Fibrinolyse vor sich und umgekehrt, je höher der Fibrinogenspiegel ansteigt, desto rascher sinkt die Lyserate ab. - CLIFFTON glaubt klar erkannt zu haben, daß es nach einem Trauma und nach einer Krankheit zu einem beträchtlichen Anstieg des Fibrinogenspiegels kommt, der gewöhnlich sein Maximum einige Tage nach dem Trauma oder in einem späten Stadium der Erkrankung erreicht. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einem Anstieg des Plasmininhibitors. Bei einigen Patienten ist der im Plasma anwesende Inhibitor sogar so hoch, daß er 90 - 95 % des überhaupt injizierbaren Plasmins zu inaktivieren vermag (Tbc, bösartige Prozesse, chronische Leiden). - Wenn nun die Gerinnung und Lyse ein ständig ablaufender Prozeß ist, dann könnte jene oben erwähnte Veränderung des Gleichgewichtes mit Verminderung der Fibrinolyse bereits zu einem thrombotischen Ereignis führen.

Auch dem Thrombin kommt eine gewisse Bedeutung bei der Fibrinolyse zu. Man hat beobachtet, daß bei Thrombingerinnung in den zu verschiedenen Zeiten der Gerinnung entnommenen Proben sich eine fibrinolytische Aktivität erkennen läßt, während dies bei Calciumgerinnung nicht nachzuweisen ist (84). Thrombin (75) besitzt im gereinigten System neben seiner eigentlichen Funktion als fibrinogenspaltendes Ferment auch die Fähigkeit, die gebildeten Fibringerinnsel abzubauen und zu verflüssigen (GUEST UND WARE, HUDEMANN, JAQUES, KOWARCZYK, SCHULTZE ET AL.). Die lytische Aktivität haftet nach der Gerinnung fest am Fibrin und kann durch mehrmaliges Waschen nicht entfernt werden (75).

Physiologisch ausgelöste Fibrinolyse

Einen besonders wichtigen Faktor für den Organismus stellt der physiologische Fibrinolyseablauf dar. Der Körper besitzt nämlich ein humorales System (17), durch welches es bei bestimmten auslösenden

Momenten zu einer physiologischen Aktivirieng oder Hemmung der Fibrinolyse kommt. Letztlich ist die Fribrinolyse ein Teil der allgemeinen Funktion des Organismus und kann bei pathologischen Zuständen (z.B. Stress-Situationen) spontan aktiviert werden im Sinne eines "Adaptationssyndroms" (SELYE). Dieser Vorgang dürfte wohl durch die Hypophyse und das Nebennierenrindensystem reguliert werde Durch die Stressoren (nach HOFF) kommt es in der ersten Phase zu einer Fibrinolysesteigerung und in der zweiten Phase zu einem reaktiven Inhibitorenanstieg.

MAC FARLANE spricht davon, daß nicht Operation und Trauma die Ursache für die fibrinolytische Enzymbildung sind, sondern daß die "ein geflüsterte" Angst vor der Operation die Ursache dieser Reaktion is (152). Diese Aktivierung darf wohl im Sinne einer "Alarmreaktion" (SELYE) gedeutet werden. - Ebenso wird durch schwere Arbeit bzw. körperliche Anstrengung (179, 202) nach 5 Minuten eine Fibrinolyse erzeugt, die sich nach einer Pause von 10 - 15 Minuten (42) wieder normalisiert. Intramuskuläre Adrenalininjektion zeigt ebenfalls ein Fibrinolyse, die nach 20 Minuten ihr Maximum erreicht (42). Jedoch bewies TRUELOVE (217), der mit Adrenalin experimentierte, daß die Eosinopenie, die der Injektion folgt, nicht immer von einer Fibrino lyse begleitet ist. Man kann also sagen, daß Arbeit und Angst nicht über Adrenalin (da die Eosinopenie fehlt) eine Fibrinolyse erzeugt, sondern ein anderer Mechanismus in Gang kommt. CLIFFTON ET AL.schre ben die Ursache dieses Fibrinolyseanstieges einer ACTH-Wirkung zu.

Man nimmt heute an, daß die physiologische Fibrinolyse einer vegeta tiven Regulation unterworfen ist, die letztlich ihre Steuerung durc die innere Sekretion erfährt, also zentralnervöser Kontrolle unter steht.

Tages- und Nachtschwankungen der Fibrinolyse

Die Fibrinolyse zeigt einen gewissen physiologischen Tages- und Nachtrhythmus neben ausgesprochenen Reaktionen auf metereologische Veränderungen (103). HALSE deutet das als vegetative Reaktion und schreibt dem Sympathicotonus eine verstärkende und dem Vagotonus eine abschwächende Wirkung bei der Fibrinolyse zu (47, 104). Bei dieser Betrachtung wäre wohl eine pharmakologische Beeinflussung d Fibrinolyse nicht von der Hand zu weisen. - SCHULTZ E AL. (64)

beschreiben mit der "Ester-Methode" (TROLL, SHERRY) extreme Schwankungen der Fibrinolyse bei ein und demselben Individuum und ebenso Schwankungen von Tag zu Tag. Ob diese Beobachtungen als Folge der Estermethode oder der Reaktionslage des Körpers angesehen werden darf, sei dahingestellt, zumal auch andere Autoren (45) beträchtliche individuelle Schwankungen der fibrinolytischen Aktivität bei gleichen Versuchsbedingungen und sogar erhebliche Schwankungen bei ein und demselben Individuum an verschiedenen Tagen gefunden haben. Beim physiologischen Tagesrhythmus werden von FERNLEY ET AL. (82) die kürzesten Lysezeiten um 8 und 12 Uhr abends und sehr lange Lysezeiten (6mal länger) um 4 Uhr morgens angegeben. Gegen 8 Uhr morgens kommt es langsam zur Aktivitätserhöhung, sie erreicht ihre größte Intensität zwischen 1 und 6 Uhr nachmittags. Ein Anstieg der Fibrinolyse am Morgen wird auch von anderen Autoren bemerkt (45). Die Spontanlyse ist um 11.30 Uhr beispielsweise größer als um 9.30 (43), auch das spiegelt einen gewissen Tagesrhythmus wider.

Fibrinolyse und Alter und Geschlecht

Eine Untersuchung der Fibrinolyse in Abhängigkeit vom Alter ergibt beim Neugeborenen und jungen Säugling niedrigere Werte an freiem Profibrinolysin sowie Gesamtfibrinolysin als beim Kleinkind und Erwachsenen (196). Die von KERRINNES - JAUERNIG UND KNOBLOCH (127) angeführte Fibrinogenzunahme im Alter läßt auf eine Hemmung der Fibrinolyse im Alter schließen. Auch SCHULZ UND KNOBLOCH sprechen von einem Nachlassen der Fibrinolyse mit zunehmendem Alter (207).

Eine Fibrinolysedifferenz zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht konnte bisher noch nicht statistisch gesichert werden (127), obwohl die absoluten Zahlenwerte in allen Altersstufen bei der Frau höher als beim Mann waren.

Hier sei nochmals hervorgehoben, daß eine Fibrinolyseaktivierung, sei es durch pathologische oder physiologische Vorgänge, entweder durch das Verschwinden des Antiplasmins und damit Freiwerden des Plasmins oder durch Auftreten von Aktivatoren bei vorhandenem, gleichbleibenden Antiplasmin zustandekommen kann (200). Im ersteren Fall ist das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese viel größer, weil Fibrinogen, Faktor V und Serumkomplement zerstört werden. Das Blut kann

also nicht oder nur langsam und schlecht gerinnen, weil sich das Gerinnsel sogleich wieder auflöst. Diese Art der "fibrinolytischen Purpura" beobachtet man z.B. bei einigen Lebererkrankungen, bei Fruchtwasserembolie, bei Chloroformvergiftung, Phosphorvergiftung, vielleicht bei manchen ausgedehnten traumatischen Ereignissen und anderem mehr. Tritt jedoch ein Aktivator bei normalem Antiplasmin auf, wie es recht häufig ist, so bleibt die Gerinnungszeit normal, die fibrinolytische Aktivität ist nur für kurze Zeit nachweisbar und es kommt nur selten zu Blutungen.

Fibrinolyse und Klinik

Die einzelnen Krankheitsbilder bei denen es zur Auslösung einer Fibrinolyse durch pathologische Veränderungen kommt, werden jetzt kurz abgehandelt.

Die Bedeutung der Leber im fibrinolytisch-antifibrinolytischen Gleichgewicht des Blutes wurde zuerst experimentell durch JACOBY bei Phosphorvergiftungen und durch NOLF beschrieben; letzterer stellte fest, daß die fibrinolytische Aktivität, die einer Peptoninjektion folgt (Peptonschock) viel größer nach Hepatektomie und Leberschaden ist. GOODPASTURE berichtet 1914 zuerst über klinische Fibrinolysefälle bei Lebercirrhose und seine Beobachtungen wurden durch viele andere Autoren bestätigt (10, 34, 41, 98, 143, 144, 175, 188, 207, 226, DAUSSET ET AL.). FONIO (92) berichtet, daß bei Lebercirrhose die fibrinolytische Aktivität des Plasmas proportional der Schwere der Krankheit erhöht ist (143, 34, DAVIDSON UND TAYLOR). KWAAN UND MC FADZEAN und COOK fanden keine Beziehung zur Schwere der Lebercirrhose. Dagegen bringen auch STEFANINI, RATNOFF UND HARRIGTON die Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität mit der zellulären Insuffizienz der Leber in Zusammenhang.

Da sich die Fibrinolyse in vitro durch Zusatz von Normalplasma oder Leberextrakt aufheben läßt, wird vermutet, daß sie auf einer Verminderung eines in der Leber gebildeten Inhibitors beruht (34). LEWIS UND FERGUSON interpretieren diesen Fibrinolyseanstieg als Folge der bei der Lebernekrose aus dem Gewebe freiwerdenden Fibrinolysokinase welche den fibrinolytischen Vorgang aktivieren kann.

WITTE UND DIRNBERGER beobachten einen Abfall des Profibrinolysins

nicht nur bei Lebercirrhose, sondern auch bei akuter Hepatitis und bei anikterischer Hepatitis. Sie vermuten eine wahrscheinliche Korrelation zwischen pathologischer Takatareaktion und Faktor VII-Verminderung mit der verlängerten Profibrinolysinzeit (226). Bei Lebercarcinom werden entweder normale oder erniedrigte fibrinolytische Aktivitäten gefunden (34, 144).

UNGAR beobachtet auch in der Milz eine hemmende und eine fördernde Substanz der Fibrinolyse. Vielleicht ist diese doppelte Wirkung den hier zu findenden Blutzellen oder deren Extrakten zuzuschreiben.

Bei Diabetes mellitus wird eine Fibrinolyseverminderung beschrieben, die man der gleichzeitigen Insulinmedikation zuschreiben kann (87). Vielleicht besteht hier ein gewisser Antagonismus zur Adrenalinwirkung, so daß man von einer Beziehung der Fibrinolyse zum Kohlehydratstoffwechsel sprechen kann, da die Fibrinolyse der allgemeinen humoralen Steuerung des Organismus in ähnlicher Weise unterliegen soll wie die Stoffwechselvorgänge.

ASTRUP UND PERMIN, KLINE, TAGNON UND PALADA und SOLIER geben eine besonders starke fibrinolytische Aktivität der Lunge bzw. des Lungengewebes an. Andererseits sprechen ASTRUP, ROSEMANN und viele andere von einer Hemmwirkung der Fibrinolyse in der Lunge. In der Rinderlunge wurde ein proteolytischer und fibrinolytischer Hemmstoff gefunden, den ASTRUP mit dem Namen "Pulmin" belegte. MARX versuchte die erhöhte fibrinolytische Aktivität damit zu erklären, daß er einerseits in der Lunge Acceleratoren annimmt, die Plasminogen zu Plasmin aktivieren. Andererseits hält er die Lunge für ein Speicherorgan des Plasmins bzw. Fibrinolysins. Die Lunge muß aber auch Antiplasmine enthalten. Beide Enzyme stehen in einem gewissen Gleichgewicht, das bei bestimmten Erkrankungen sich zu einer der beiden Seiten verschiebt.

SCHULZ ET AL. (174) schreiben der abnehmenden Sauerstoffsättigung eine fibrinolytische Aktivität zu (83).

Bei Bronchialcarcinom, chronischer Pneumonie und Asthma bronchiale wird überwiegend eine herabgesetzte Fibrinolyse gefunden, während bei akuter Pneumonie teils zu Beginn, teils im Verlauf der Erkrankung eine verstärkte Fibrinolyse beobachtet wird (209).

Lungenoperationen weisen oftmals eine solche Steigerung der fibrinolytischen Aktivität auf, daß es sogar zur hämorrhagischen Diathese kommt (116).

Die Fibrinolyse spielt auch eine wesentliche Rolle bei den thrombotischen und embolischen Gefäßverschlüssen. Durch HALSE ET AL. sowie durch FRIEDRICH, SANDRITTER, KWAAN UND MC FADZEAN und andere wird bestätigt, daß arterielle Gerinnungsthromben am Tier eine deutliche Tendenz zur Fibrinolyse zeigen und diese Thromben auch spontan vielfach vollständig einschmelzen. Es kommt zu einer mehr oder weniger kompletten Rekanalisation.

Das Maximum der fibrinolytischen Aktivität bei arteriellem Verschluß (Ischämie) liegt in den peripheren Gefäßen und Kapillaren. Es handelt sich hier sicher um die Abgabe einer Aktivatorsubstanz des Plasminogens oder um eine Plasminentstehung selbst (142). 1959 beschreiben SHERRY ET AL. eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität bei arteriellem Verschluß, während venöser Verschluß keine Reaktion ergibt. Nach RATNOFF wird die spontane Plasminaktivierung durch die Gerinnung gesteigert. PERMIN deutet die Fibrinolysesteigerung bei Gerinnungsprozessen über eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivatoren durch Gewebsalteration, wie sie z.B. durch die Nekrose bei Infarkten entsteht, WITTE berichtet über die potentielle fibrinolytische Aktivität im Plasma bei thrombembolischen Erkrankungen und stellt fest, daß die Profibrinolysinzeit im Mittel keine signifikante Abweichung vom Gesunden zeigt, während bei Herzinfarkt und Lungenembolie sich eine Vermehrung des Profibrinolysins einstellt (225); dieser Anstieg des Profibrinolysins ließ sich besonders in der Reparationsphase einige Tage nach dem akuten Ereignis feststellen und ist mit einer schnelleren Thromboserückbildung vergesellschaftet. Dagegen zeigen chronisch-rezidivierende Thromboseformen öfter konstant niedrige Profibrinolysinzeiten. SZCZEKLIK UND JANIAKOWA fanden beim Einsetzen der Coronarthrombose, also im Initialstadium, ein vorübergehendes Nachlassen des fibrinolytischen Potentials. Andere beschreiben eine Behinderung der Fibrinolyse nach Myocardininfarkten (197). Man kann nun allgemein annehmen, daß das fibrinolytische Potential im Initialstadium der Thrombose eine negative Reaktion zeigt, während das fibrinolytische Potential in der Reparationsphase wieder ansteigt (103).

Bei Menstruationen beobachtet man eine verstärkte Fibrinolyse (SMITH,

54) in der Uterusschleimhaut und zwar unmittelbar praemenstruell beginnend (HALBAN UND FRANKL). Daß auch eine Fibrinolyse des geronnenen Blutes eintritt, um die Uterushöhle für eine erneute Implantation freizuhalten, wird seit der Zeit BELL's bis heute bekräftigt. Sogar das gesamte Blut zeigt während der Menstruation eine erhöhte lytische Kraft (DANIEL UND FLORIAN und SMITH ET AL.).

Aber auch bei malignen Tumoren bzw. metastasierenden Carcinomen der Prostata (FRICK, WITHMORE UND SHULMAN, TAGNON ET AL., ZEH UND OTT, 54, 92, 116) und des Magens (COON, 92) und seltener des Pankreas (RATNOFF bei Adenocarcinom) und der Gallenblase (95, 132) wird eine ausgedehnte Fibrinolyse beobachtet. Es kann sogar zu erheblicher Blutungsneigung kommen. - Es wird hier wahrscheinlich ein fibrinolytischer Gewebeaktivator und daneben noch Gewebethrombokinase, die zur intravasalen Gerinnung führt, ans Blut abgegeben.

In der Literatur erscheinen hin und wieder Fälle akuter Leukämie mit einer gesteigerten Fibrinolyse (57, 90). Bei einem Fall von Promyelocytenleukämie werden pathogenetische Zusammenhänge zwischen dem Freiwerden von Trypsin aus den Promyelocyten und dadurch induzierte Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin diskutiert. Wenn eine erhöhte Blutungsbereitschaft in diesen Fällen vorliegt, so geht das wohl wesentlich auf eine Veränderung der Gerinnungsfaktoren wie Faktor V, Faktor VII, Thrombokinase (bzw. Plättchen) und Fibrinogen zurück(186)

Bei rheumatischen Erkrankungen spricht man von einer Dämpfung der Fibrinolyse durch Erhöhung der Inhibitorenaktivität (47, 116). Die Ursache der verlangsamten Fibrinolyse wird einem Versagen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems als Ausdruck einer schlechten Adaptation (47) zugeschrieben.

Leichenblut und Fibrinolyse

Woederholt wird beschrieben, daß das Blut plötzlich Verstorbener sich wieder verflüssigt und man spricht von einer Fibrinolyse im Leichenblut (103). BERG beobachtete zuerst eine Gerinnung des Blutes nach plötzlichem Tod, jedoch anschließend kam es wieder zur absoluten Auflösung. Man legt dieser Verflüssigung das Phänomen der Defibrinierung zugrunde. - Russische Autoren beschäftigten sich damit, dieses durch postmortale Dekoagulation verflüssigte Blut für Transfusionszwecke zu verwenden.

Eine solche echte Dekoagulation oder "Spontanfibrinolyse" des Blut fand man bei innerer und äußerer Erstickung, bei der die Herzaktio die Atmung überlebt hat. Das ist ganz allgemein der Fall bei Ersti kung, Ertrinken, Hitzschlag, Verbrennung, Erfrierung, HCN-, H_2S- u CO-Vergiftung. Obwohl bei dem Vorgang sämtliches Fibrinogen des intravasalen Blutes in Koagel umgewandelt wird, kommt es zum Teil weniger als einer Stunde zu einem vollständigen Abbau der voluminösen Fibrinmassen (103).

Fibrinolyse und Endothel

KWAAN UND MC FADZEAN ET AL. und COPLEY bringen noch einen anderen Faktor mit zur Sprache, sie erwähnten die Bedeutung des Endothels bei der Fibrinolyse oder besser Thrombolyse. In den Studien über di Lyse von Blutgerinnseln bei plötzlichem Tod wird beobachtet, daß außer bei den meisten chronisch bedingten Erkrankungen sich flüssiges Blut zunächst nur in den Kapillaren und sehr kleinen Arterien und Venen befindet. Mit zunehmender Fibrinolyse kommt es jedoch auc zur Verflüssigung des Blutes in den kleinen, dann in den mittleren und zuletzt in den großen Gefäßen. Am Ende des Prozesses kommt es erst zur Verflüssigung des Blutes in den sehr großen Gefäßen wie Vena cava und Aorta und ganz zum Schluß im Herzen selbst. Nur bei extremer Fibrinolyse ist das Blut des Herzens völlig flüssig. - Durch diese Tatsache läßt sich die Meinung vertreten, daß eine Beziehung zwischen Gefäßwand und lytischer Aktivität besteht.

Dieser kurze Abriß über die einzelnen auslösenden und verändernden Momente der Fibrinolyse, seien sie nun physiologischer oder pathologischer Genese, mögen genügen, um die Vielfältigkeit der Angriffspunkte im Reaktionsmechanismus der Fibrinolyse aufzuzeigen.

Kapillarpermeabilität

Da in dieser Arbeit die fibrinolytische Aktivität des Blutplasmas mit der des extravasalen Raumes verglichen werden soll, muß nun noch etwas über den Flüssigkeitsaustausch vom intravasalen zum extravasalen Raum gesagt werden. Die Änderung der Kapillarpermeabilität durch das Mailänder Pflaster wird bei der Entstehung der Canthariden blase eine Vorrangstellung einnehmen. Deshalb soll hier in kurzen Worten noch auf die Grundzüge, die den Vorgang der Kapillarpermeabilität mitbestimmen, eingegangen werden.

Definition

Unter Kapillarpermeabilität versteht man jedoch nicht nur einen Flüssigkeitsaustausch zwischen Kapillaren und Interstitium, sondern es sind in gleicher Weise auch Salze, Eiweiße, Lipoide und andere Stoffe an jenem Austausch beteiligt. Der Vorgang ist durch Richtung, Intensität und Selektivität ausgezeichnet, was als vitale Leistung eines zentralen Steuerungsvorganges anzusprechen ist (BENDA, LOCKER). KÜCHMEISTER definiert den Vorgang der Kapillarpermeabilität kurz als die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Wasser mit echt und unecht (suspendiert) gelösten Substanzen.

Morphologie

Das morphologische Substrat der Blutkapillare besteht aus dem Endothel, dem Grundhäutchen oder Basalmembran und den Pericyten oder Adventitiazellen (auch Rouget-Zellen genannt). Die Endothelzellen bilden eine einschichtige Lage flacher, länglicher Zellen, die an ihren Grenzen durch den interzellulären Zement zusammengehalten werden sollen. (Die Existenz des interzellulären Zementes konnte bisher elektronenmikroskopisch nicht nachgewiesen werden.) CHAMBERS UND ZWEIFACH glauben, es sei die Aufgabe der Endothelzellen, diesen abwaschbaren Kitt stets neu zu liefern (48). Diese Funktion gilt jedoch heute als widerlegt (BARGMANN, 30). Um das Endothelrohr legt sich die Basalmembran oder das Grundhäutchen, dem wiederum Pericyten oder Adventitialzellen ein- und aufgelagert sind. Letztere umschließen die Kapillare und stellen die Verbindung zum Fibrocytennetz und zum bindegewebigen Reticulum um die Kapillare her (228). Eine enge Verbindung besteht letztlich auch zwischen Kapillarwand und den Ausläufern des peripheren Nervennetzes, dem sogenannten Terminalretikulum.

Grundzüge der Kapillarpermeabilität

Das Wesen der Kapillarpermeabilität ist noch keineswegs klar darzustellen. Man stützt sich zur Zeit auf PAPPENHEIMER's Ansicht, der von einer Porentheorie spricht. Die Poren haben einen Durchmesser von 30 - 45 Å und bedecken weniger als 0,2 % der histologischen Oberfläche der Kapillare. Die Porenzahl beträgt pro Kubikzentimeter ungefähr $1 - 2 \times 10^9$. Die Diffusion macht den Hauptprozeß der Permeabilität aus. Auf Grund der Porentheorie kommt man zu der Annahme,

daß bei freier Diffusion von Wasser, NaCl, Harnstoff und Glucose, die ja ohnehin schon eine sehr hohe Diffusionsgröße zeigen, diese noch größer sein müßte, wenn nicht eine sogenannte "restricted diffusion" stattfände (KÜCHMEISTER, PAPPENHEIMER, 30). Diese nimmt mit zunehmender Molekülgröße ab. CHAMBERS UND ZWEIFACH (48) schreiben die Porendurchlässigkeit dem interzellulären Zement zu und nicht den Endothelzellen. Mit der Porengröße ergibt sich gleichzeitig eine Grenze für die Kapillarpermeabilität; mit zunehmender Teilchengröße nimmt die Permeabilität ab. Wasser und kleine Elektrolyte haben somit eine gute Durchdringungsmöglichkeit, während Fette und Plasmaeiweißkörper einen besonderen Reaktionsmechanismus zur Permeabilität vom intra- zum extravasalen Raum benötigen, der sich wohl nicht durch einzelne größere Poren alleine erklären läßt (101).

Nach BARGMANN (30) erfolgt der Durchtritt von korpuskulären Elementen durch die Kapillarwand keineswegs durch praeformierte Stomata, sondern es kommt zur reaktiven Entstehung von Lücken im Cytoplasma und zur gleichzeitigen Durchbrechung des Grundhäutchens (NIESSING 1951, BARON UND CHAMBERS 1936, 30). Selbstverständlich handelt es sich bei der Lückenbildung um einen dynamischen Gleichgewichtszustand mit allen fließenden Übergängen. Hier spielt also das Cytoplasma der Endothelzellen eine wichtige Rolle bei der Stoffpassage. Ferner führen Calciummangel und Steigerung der Acidität in der Umgebung der Interzellularsubstanz (Zement) zur Erweichung dieser Kittsubstanz und damit kommt es zur vermehrten Permeabilität der Kapillarwand. CHAMBERS UND ZWEIFACH sprechen bei der Kittsubstanz von Calciumproteinat, KUHNAU (30) von Chondroitinsulfat. Jedenfalls ändert sich der physikalische Zustand der Interzellularsubstanz durch die oben erwähnten Veränderungen und führt zur Durchlässigkeit der Kapillarmembran.

Andererseits weiß man von einem Lipoideinbau in die Kapillarmembran und so zeigt die Permeabilität eine Abhängigkeit von der Lipoidlöslichkeit. Fettlösliche Stoffe können also selbst durch die lipoidhaltige Membran der Endothelzellen und des Grundhäutchens diffundieren. Die Proteinkomponente bevorzugt wiederum wasserlösliche Stoffe pH-Änderung und Jonenzufuhr führt zur Hydratisation der Proteingruppen und Erweiterung des Molekularen Maschengitters (NIESSING, POLLHÄUSER, BECKER UND QUADBECK 1952). Eine endokapilläre Schicht (48), die im Inneren der Kapillare dem Endothel aufliegt, hat auch

eine Wirkung auf die Kapillarpermeabilität, indem sie den Porendurchmesser mitbestimmt (58). Sie soll von adsorbierten Plasmaproteinen gebildet werden (58).

Während EPPINGER (78) die Kapillarmembran noch als eiweißdicht ansprach und in seiner Lehre von der Permeabilitätspathologie die "Albuminurie ins Gewebe" als ersten Ausdruck vieler Erkrankungen ansah, weiß man heute, daß die extrazelluläre (extravasale) Flüssigkeit nicht als eiweißfrei zu betrachten ist, sondern es kommt unter physiologischen Bedingungen zu einem Übertritt von einer bestimmten Menge Plasmaeiweißkörpern aus dem Blut ins Interstitium, was heute als bewiesen angesehen werden darf. KNISELY (1946) (73) erklärt den physiologischen Eiweißaustritt mit einem periodischen Sauerstoffmangel, das es durch die Vasomotion zu einer intermittierenden Durchblutung kommt, die zur periodischen Permeabilitätserhöhung führt. Die ungefähre Proteinkonzentration der interstitiellen Flüssigkeit beträgt mindestens 0,5 - 1 g%, während einige Autoren auch 4 - 5 g% angeben (228, siehe hier weitere Literatur). Die älteren Angaben über den Eiweißgehalt der extrazellulären Flüssigkeit unter 0,1 % dürfen somit nicht mehr haltbar sein. Die qualitative Zusammensetzung entspricht nach den meisten Autoren der des Plasmas, manchmal wird ein relatives Überwiegen der Albumine gefunden.

Hämodynamische Faktoren und semipermeabele Membran

Allgemein wird der Vorgang der Kapillarpermeabilität nach den Vorstellungen von STARLING und SCHADE (30, 73) durch die hydrostatischen und die kolloidosmotischen Druckverhältnisse bestimmt. STARLING verglich die Kapillarwand mit einer semipermeabelen Membran und stellte 1866 die Hypothese auf, daß Richtung und Geschwindigkeit des Flüssigkeitsaustausches von drei Faktoren abhängen:

1. Von der Differenz zwischen hydrostatischem Druck auf beiden Seiten.
2. Von der Differenz des osmotischen Drucks der Eiweißkörper auf beiden Seiten.
3. Von der physikalischen Eigenschaft der Kapillarmembran (Filter).

SCHADE UND CLAUSSEN (1924) erbrachten schließlich den experimentellen Beweis, daß der Austritt von Flüssigkeit (Filtration) im arteriellen Schenkel der Kapillare stattfindet, also am Anfangsteil, wo der hydrostatische Druck (RR) größer als der kolloidosmotische Druck

ist. Die Rückresorption dagegen findet am Endteil (venöser Schenke der Kapillare statt, hier liegt der kolloidosmotische Druck höher als der Kapillardruck (hydrostatische Druck). Somit muß ein Umkehrpunkt, an dem keine Flüssigkeitsbewegung stattfindet angenommen werden. Durch die Kapillardruckmessungen von LANDIS 1927 wurde das Überwiegen des Flüssigkeitsausstromes im arteriellen Schenkel und das Überwiegen des Flüssigkeitseinstromes im venösen Schenkel bestätigt. - Filtrationsgröße und Resorptionsgröße entsprechen sich ungefähr und sind dem entsprechenden Gewebe angepaßt.

Aber DRINKER und andere (1931-1946) bemerkten, daß sich die einfache Tatsache von der semipermeabelen Membran (nach STARLING) nicht mit der Wirklichkeit ganz vereinbaren läßt, sondern der Vorgang der Kapillarpermeabilität ein komplexes Geschehen ist. Sie fanden nämlich die Lymphe fett- und eiweißhaltig, was nach oben angeführter Theorie nicht sein dürfte, da die semipermeabele Membran für solche Stoffe dicht sein müßte. LANDIS (1934+1936) behauptet, daß der Eiweißgehalt der Lymphe wenig über die Durchlässigkeit der Blutkapillare aussagt. Aber an der Tatsache, daß die interzelluläre Flüssigkeit Eiweiß enthält, läßt sich durch diesen Einwand auch nicht ände

Diffusions- und Filtrationsvorgänge

Der Stoffaustausch durch die Kapillarwand unterliegt also hämodynamischen Faktoren. Bereits 1897 berichtet COHNSTEIN im wesentlichen von Diffusions- und Filtrationsvorgängen, die der Molekülaustausch bewirken. Während die Diffusion mehr für kleinere Moleküle gilt, glaubt LANDIS bei den größeren Molekülen mehr an Filtrationsvorgänge. Die Geschwindigkeit jener Prozesse wird durch hämodynamische Faktoren verändert (SCHROEDER 132). Die Diffusionsgeschwindigkeit ist der Molekülart, der Größe der Diffusionsfläche und dem Konzentrationsgefälle direkt, dem Diffusionsweg indirekt proportional:

$$\text{Diff.Geschw.} = \frac{\text{Molekülart} \times \text{effekt.Kap.wandfl.} \times \text{Konz.gefälle}}{\text{Diffusionsweg}} \times \text{Fak}$$

(Fakt. = Maß für die Permeabilität, abhängig von der Kapillarstruktur.) Die Filtrationsgeschwindigkeit ist der effektiven Filtrationsfläche und dem Filtrationsdruckgefälle direkt, dem Filtrationsweg indirekt proportional. Unter Gefälle des Filtrationsdruckes versteht man die Differenz zwischen den Unterschieden des hydrostatischen

Druckes und denen des kolloidosmotischen Druckes:

$$\text{Filt.Gesch.} = \frac{\text{effekt.Filtr.fläche x Filtrationsdruckgef.}}{\text{Filtrationsweg}} \text{ x Fakt.Perm.}$$

Vasomotion

Die Voraussetzung für die feine Steuerung des Stoffaustausches bringt jedoch die Vasomotion (48). Hierunter versteht man eine periodische Kaliberänderung im Kapillarbereich. Diese Kaliberänderung führt zu einer periodischen Schwankung des Kapillardruckes, es kommt zur Änderung der Wanddicke, der Strömungsgeschwindigkeit und der Austauschfläche, das führt indirekt zur Änderung der Durchlässigkeit der Kapillarwand. Durch die Vasomotion der terminalen Strombann (228) wurden die Beobachtungen von CHAMBERS UND ZWEIFACH, die sich auf Filtration im arteriellen Schenkel der Kapillare und Rückresorption im venösen Teil beziehen, erweitert. In den meisten Kapillargebieten findet man nun Stromkapillare oder Durchgangskanäle, die vom arteriellen Schenkel zum venösen ziehen und eine konstante Durchblutung und ein konstantes Druckgefälle aufweisen. Sie sind die Hauptorte der Filtration (73). Daneben findet man die Netzkapillare, die als Praekapillare vom proximalen Teil der Durchgangskanäle abzweigen und glatte Muskelzellen besitzen, welche die Vasomotion (periodische Kaliberschwankungen) ausführen (228). Diese Netzkapillare sind also periodisch durchblutet, weisen einen niedrigeren Druck auf und dienen ausschließlich der Resorption (73). Aber entsprechend der intermittierenden Durchblutung kommt es zur intermittierenden Rückresoption (MC MASTER 1946, 73) und bei einer Drucksteigerung durch eine veränderte Vasomotion kann es in den proximalen Teilen der Netzkapillare auch zur Filtration kommen. Die Vasomotion beeinflußt nun die terminale Strombahn in der Art, daß eine herabgesetzte Vasomotion zu einer erhöhten Filtration führt, weil sich nun der hydrostatische Druck auf das ganze Kapillargebiet überträgt (auch auf die echten Kapillare besonders der proximalen Teile). Verstärkte Vasomotion führt zu einer geringeren Durchströmung der echten Kapillare, es sinkt in ihnen der hydrostatische Druck und es kommt durch das Überwiegen des kolloidosmotischen Druckes zur erhöhten Rückresorption. – Mit der Vasomotion läßt sich nicht nur der Wasserdurchtritt, sondern auch die Eiweißpermeabilität erklären, die an eine Änderung der Kapillarwandstruktur gebunden ist. Diese Änderung der Qualität

der Membran ließe sich als eine periodische Durchblutungsänderung bei der Vasomotion vorstellen.

Aktiver Stoffaustausch

Neben dem physiologisch erklärlichen Stoffaustausch, den PAPPENHEIM als "beschränkte Diffusion" bezeichnet, muß es noch einen biologisch "aktiven" Transport durch die Kapillarwand geben für hochmolekulare nicht lipoidlösliche Stoffe. DANIELLI spricht hier von "erleichterter Diffusion" (58). Es gibt Enzyme, sogenannte "Carrier", die mit der zu transportierenden Substanz reversible Komplexe eingehen, die sich am Bestimmungsort wieder auflösen. Jedoch brauchen diese Enzyme nicht nur Vermittler des aktiven Transportes zu sein, sondern sie können auch selbst die Struktur der Kapillarwand ändern und so einen erleichterten Durchtritt für höhermolekulare Substanzen zu erreichen (KUHNAU 30). In diese Gruppe gehören die "spreading factors" mit der Hyaluronidase oder zum anderen das Permeabilitätsvitamin (Vitamin P). Natürlich können neben den Enzymen auch hormonartige Stoffe den Steuerungsmechanismus für den Stoffaustausch durch die Kapillarwand beeinflussen.

Interstitium

Nicht ohne Bedeutung für die Permeabilität bleibt das Interstitium, es ist der Raum zwischen Kapillare und Parenchymzellen. Dieser Raum besteht im wesentlichen aus mesenchymaler Grundsubstanz, ist mikroskopisch nicht strukturiert, besteht jedoch chemisch aus mehreren Substanzen und Substanzgruppen und ist funktionell durch eingelagerte Fasern (Gitterfasern, Kollagenfasern) oder Zellen verkittet. Das Interstitium wurde von BENDA UND LOCKER (30) als locus minoris resistentiae im Histion bezeichnet. Das Histion besteht aus Kapillaren, Interstitium und Parenchymzelle. Die Aufgabe des Interstitiums soll sein, eine Schädigung des Kapillarsystems zu kompensieren, indem es durch Quellung jederzeit Flüssigkeit aufnehmen kann. Tatsächlich speichert es den Hauptteil der extrazellulären und extravaskulären Flüssigkeit.

Je nach Höhe des Gewebsinnendruckes kommt der hydrostatische Druck der Kapillare zur Wirkung und es ist verständlich, daß ein verminderter Gewebsinnendruck einen erhöhten Flüssigkeitsausstrom zur Folge hat. Ist die Kapillare dagegen von straffem Bindegewebe um-

geben, so ist der Gewebsinnendruck bereits so hoch, daß der hydrostatische Druck der Kapillare kaum noch etwas ausrichten kann. Wie die kolloidosmotischen Druckverhältnisse im Interstitium beschaffen sind, ist noch nicht genau bekannt.

Stofftransport innerhalb der Gewebe

Ungeklärt sind auch die Verhältnisse des Flüssigkeits- und Stofftransportes innerhalb der Gewebe. EPPINGER spricht hier von einem "inneren Kreislauf". Während manche Autoren bei diesem Stofftransport die Hauptfunktion der Grundsubstanz zuschreiben, sind andere der Meinung, die Bindegewebsfasern als Leitschienen des Flüssigkeitstransportes anzusprechen (Literatur siehe bei 228); BENDA UND LOCKER (30) schreiben dem Bedarf der Parenchymzelle einen Steuerungsmechanismus zu. Sie glauben, jede Durchblutungsänderung der Kapillare auch mit einer Permeabilitätsänderung gleichsetzen zu können und ein erhöhter Bedarf der Parenchymzelle führt ja zu einer solchen Durchblutungsänderung. Andererseits werden durch einen Parenchymuntergang (Nekrose) in den weniger differenzierten Kapillarendothelzellen schlummernde Potenzen aktiviert, die zur Regeneration des untergegangenen Parenchyms führen. Jedenfalls stellen BENDA UND LOCKER die Parenchymzelle als Regelzentrum dar und sprechen von einer Schutzfunktion durch die Kapillare, indem letztere zur Entlastung und Unterstützung der Parenchymzellen bei deren Permeabilitätsaufgaben herangezogen wird.

Das eigene Kapillarsystem der Lymphe gehört auch zum inneren Kreislauf und dient hier dem Abtransport der Eiweiße aus dem Gewebe, was bereits LANDIS und auch EHRICH (73) beschrieben haben. Jedoch bedarf dieser Vorgang wohl einer eigenen Betrachtung in anderem Zusammenhang.

Abschließend darf zu dem Vorgang der Kapillarpermeabilität hinzugefügt werden, daß man hier nicht mit rein physikalisch-chemischen Erklärungen weiterkommt, sondern daß die Kapillarwand als lebende Membran bezeichnet werden muß, in der auch vitale Kräfte bestimmend wirken und das gemeinsame Spiel der Vorgänge im Organismus einschließlich der mechanischen und physikalisch-chemischen Grundtatsachen müssen in ihrer Leistung genau aufeinander abgestimmt sein, um eine geregelte Schleusenfunktion durch die Kapillarwand zu gestatten.

Gesteigerte Kapillarpermeabilität

Bei einem Teil der vom Verfasser untersuchten Krankheitsfälle ist eine gestörte Permeabilität als wesentliches Symptom vorhanden. Mi DARNIS (30) darf man sagen, daß die Pathologie der Kapillarpermeab lität wohl nur im Sinne der Erhöhung zu verstehen ist, denn an ein herabgesetzte Kapillarpermeabilität durch eine Kapillarwandverdich tung oder -verdickung oder durch bestimmte osmotische oder hydro statische Druckverhältnisse (73 Seite 31) kann zwar gedacht werden aber es kommt wohl so gut wie nie vor.

Die Definition einer Kapillarpermeabilitätserhöhung ist nicht ganz einfach, denn unter pathologischen Bedingungen kommt es zu einem e höhten Austausch durch die Kapillarmembran für Wasser, Gase, Elekt lyte, Harnstoff, Glukose und anderem (DARNIS, 30) ohne Steigerung der Permeabilität der Kapillare, es brauchen lediglich hämodynamische Faktoren (Vasomotorik) oder physikalische Kräfte (hydrostatischer und kolloidosmotischer Druck) verändert sein. Dagegen deutet eine erhöhte Kolloiddurchlässigkeit (Plasmaeiweiße) auf Veränderungen der Kapillarwand hin und diese Tatsache ergibt erst Anlaß, von einer gesteigerten Permeabilität zu sprechen. Eine gestörte Kapillarpermeabilität bedeutet aber noch keineswegs Krankheit, denn wie bereits erwähnt wurde, kompensiert das Interstitium einen großen Te der Kapillarschädigungen, so daß man vielleicht von einem "subpatho logischen" Geschehen sprechen kann, denn es sind oft nur reaktive Veränderungen auf bestimmte auslösende Reize hin, die aber schnell reversibel sind. Die pathologische Kapillarpermeabilität geht dagegen mit irreversiblen Veränderungen im Sinne einer Kapillarwandschädigung und Funktionsstörung einher.

Blutgerinnung und Kapillarpermeabilität

Etwas ausführlicher soll auf die Zusammenhänge zwischen Blutgerinnung und Kapillarpermeabilitätssteigerung eingegangen werden. Eine Störung der Blutgerinnung geht mit einer Steigerung der Gefäßpermeabilität einher, daß läßt daran denken, daß dem Blutgerinnungssystem auch eine physiologische Aufgabe bei Permeabilitätsvorgängen zukommt (230). Diese stark erhöhte Permeabilität der Gefäße wurde besonders bei einer herabgesetzten Thrombocytenzahl und bei experimentellen Veränderungen einiger Gerinnungsfaktoren (Prothrombin,

Faktor V und Faktor VII) gefunden (228). Die Stärke der Gefäßpermeabilität entspricht ungefähr der Schwere der Gerinnungsstörung, jedoch läuft sie nicht immer mit der Gefäßfragilität parallel. WITTE (227, 228) erklärt diese Permeabilitätssteigerung mit einer kontinuierlich intravasal ablaufenden modifizierten Blutgerinnung, welche über die endokapilläre plasmatische Grenzschicht die Permeabilität der Gefäßwand beeinflußt. Die Störung des dynamischen Gleichgewichtsvorganges im Sinne einer herabgesetzten Gerinnbarkeit verursacht eine Steigerung der Gefäßpermeabilität.

Über den Einfluß der Antikoagulantien auf die Kapillarpermeabilität soll in Zusammenhang mit Marcumar gesprochen werden.

Kapillarpermeabilität bei einigen Erkrankungen

Bei Lebererkrankungen führen viele Faktoren zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität. Zunächst läßt eine erhöhte Eiweißfiltration auf eine primäre Änderung der Kapillarpermeabilität durch Leberzellinsuffizienz schließen (DARNIS 30, 88). Ihren Einfluß machen auch die osmotischen Druckverhältnisse deutlich geltend, es kommt zu einem Albumin-Globulin-Quotienten unter 1, das bedeutet eine Abnahme der Albumine, die osmotisch am wirksamsten sind. Selbstverständlich kommen bei einer Lebercirrhose noch Veränderungen der physikalischen Größen hinzu, die sich in den Stauungserscheinungen mit transkapillärem Eiweißverlust (DARNIS, 30) und schließlich manifesten Ödemen zeigen. Toxische Schäden durch die nun einsetzende, mangelnde Entgiftungsfunktion der Leber führen auch zu weiteren Qualitätsänderungen der Membran, was durch einen gestörten Eiweißstoffwechsel noch potenziert wird. Schließlich kann der intravasale Eiweißanteil nicht mehr aufgefüllt werden und es kommt zu einer völligen Verschiebung des Wasserhaushaltes.

Beim Nephrotischen Syndrom tritt die stark gestörte Gefäßpermeabilität durch das Hauptsymptom der Ödeme in den Vordergrund. Die fibrinoide Degeneration der Basalmembran innerhalb der Glomeruluskapillare deutet auf eine Qualitätsänderung der Kapillarmembran hin. Hypo- und Dysproteinämie sind dann die Folge und führen zur Potenzierung der Permeabilitätsstörung.

Bei chronischer Polyarthritis findet sich in der überwiegenden Mehr-

zahl (3/4 aller Fälle) eine pathologische Permeabilität für Plasmaeiweißkörper (159). Auch beim akuten Gelenkrheumatismus tritt vermehrt Eiweiß durch die Gefäßwand. - In der Cantharidenblase fand m beim akuten Gelenkrheumatismus der Kinder eine höhere Eiweißkonzentration als bei gesunden Versuchspersonen (49).

Alter und Permeabilität

Eine Abhängigkeit der Permeabilität vom Alter wurde mit der Cantharidenblasenmethode ermittelt (KÜCHMEISTER, 30). Man fand bei 41 Gesunden eine geringe Abnahme der Permeabilität mit zunehmendem Alter (keine statistische Sicherung). Aber bei 124 Versuchspersonen (Gesunde und Kranke) fand man eine Zunahme der Permeabilität von 15 bi 40 Jahren und eine Abnahme ab 40-stem Lebensjahr. RIES UND SCHUSTER (193) stellten mit zunehmendem Alter ein Absinken des Stickstoffgehaltes im Serum und Blaseninhalt fest. Im Kapillarfiltrat (nach LANDIS) kam es zu deutlichen Flüssigkeitsverlusten bei Jugendlichen unter 15 Jahren und solchen Versuchspersonen über 50 Jahren im Gegensatz zu mittleren Lebensaltern.

Entzündung und Kapillarpermeabilität

Die Entzündung bzw. der Entzündungsreiz verdient noch eine gesonderte Betrachtung, weil sie bzw. er mit einer erhöhten Kapillarpermeabilität einhergeht und zur Entstehung der Cantharidenblase überleitet. Durch sie kommt es zur entzündlichen Hyperämie und jede Durchblutungsänderung ist mit einer Durchlässigkeitsänderung verbunden (SIEGMUND, 1947, BENDA UND LOCKER, 30). Es setzt die entzündliche Exsudation ein, es folgt ein vermehrter Austritt hochmolekularer Plasmateile (Plasmadiapedese), auch Enzyme und aktivierende Substanzen (z.B. Plasminogen) treten durch die Gefäße mit aus (73 Seite 11 Weiterhin enthält das Exsudat auch organische und anorganische Substanzen, neutralisierende Stoffe und an Eiweiß gebundene Fremdsubstanzen, wie z.B. das Blei, welches sich als Bleisaum an den Zähnen niederschlägt (73, Seite 115). Die funktionelle Bedeutung des Exsudates liegt im Übertritt der Globulinfraktion und der Antikörper aus dem Blut.

Wie kommt es durch die entzündliche Hyperämie zur Permeabilitätserhöhung bzw. Gefäßwandschädigung? Hier dürfte wohl die mechanische Erweiterung der Kapillare, die Lähmung der muskulären Gefäßabschnitt

die starke Verminderung des pH-Wertes (Säuerung), der Einfluß der Gewebszerfallprodukte, die Entzündungserreger und ihre Toxine und der relative Sauerstoffmangel diskutiert werden. Der Blutdruckanstieg in dem mehrdurchbluteten Bezirk fördert auch die Exsudation.

Entstehung der Cantharidenblase

Das Cantharidin, welches im Mailänder Pflaster enthalten ist und vom Verfasser zur Erzeugung der Cantharidenblase verwendet wurde, ist ein blasenziehendes Hautreizmittel (wie das Crotonöl auch) und setzt einen geringen Entzündungsreiz. Der Blasengrund der sich bildenden Blase liegt im Stratum germinativum. Es werden keine Kapillarschlingen lädiert, nur die Gewebsspalten werden eröffnet (31). Die Blase liegt also zum größten Teil intraepidermal. Die Epidermiszellen sind bei der Blasenbildung für großmuskulare Stoffe durchgängig (213), doch ist eine erhebliche Zellschädigung nicht nachweisbar, da der Kaliumgehalt des Serums und der der Blasenflüssigkeit identisch sind (BARTHELHEINER: 30, 31). Mit dem sehr kleinen Inulinmolekül konnte gezeigt werden, daß die Kapillarmembran durch Cantharidin nur unbedeutend geschädigt wird (211). Die Hautkapillaren werden zwar anfangs durch das Cantharidin durchlässiger, dichten sich jedoch später allmählich wieder ab (210). Der Mechanismus der Blasenbildung ist an die Änderung der Gefäßpermeabilität und an die Erhöhung des osmotischen Druckes in der Haut gebunden (213).

Inhalt der Cantharidenblase

Von entscheidender Bedeutung für uns ist aber die Beschaffenheit des Blaseninhaltes. Er enthält zum größten Teil Moleküle, die dem physiologischen Plasmafiltrat entsprechen. In der Blasenflüssigkeit findet man aber auch Eiweiße (z.B. Aldolase), die in höherer Konzentration als im Blut vorhanden sind, obwohl doch die Cantharidenblasenflüssigkeit verdünnter ist als Blutplasma, zumindest was die Gesamteiweißmenge angeht. Diese Tatsache spricht dafür, daß die Moleküle des Blaseninhaltes doch nicht dem physiologischen Plasmafiltrat in allen Teilen entsprechen. Es müssen also im Blaseninhalt noch Substanzen hinzukommen, die aus den Gewebszellen (Epidermis?) stammen, die den Raum zwischen Kapillare, Gewebsspalten und Blasengrundfläche ausfüllen (213). Zu diesen Substanzen gehören bestimmte Eiweißkörper (wie z.B. Aldolase, oder das Profibrinolysin), die in

der Blasenflüssigkeit vermehrt nachzuweisen sind. Bei verminderter Gesamteiweiß in den Blasen zeigen Serum- und Blaseneiweiße im wesentlichen eine gleiche prozentuale Zusammensetzung der Einzelfraktionen (141, 213, 132, KÜCHMEISTER: 30). Nach BARTHELHEIMER (30) entspricht der Eiweißgehalt der Blase mit 50-60 % dem des Blutserums, und elektrophoretisch ergibt sich eine gleiche Verteilung bei den Globulinen, während der Albumingehalt um 5 % erhöht sein soll (134). SCHWARTZKOPFF (210) gibt eine relative Verringerung der alpha$_2$- und beta-Globulinfraktion an, während der Albuminanteil ebenfalls überwiegt (232). Der Eiweißgehalt der Blase hängt auch v Eiweißgehalt des Blutes ab, Hyperproteinämie führt zur Vermehrung, Hypoproteinämie zur Verringerung des Eiweißprozentsatzes in der Blase (210). Auch Paraprotein (bei Myelom) und Makroglobulin (bei Morbus Waldenstroem) treten in die Blasenflüssigkeit über (210).

Daß ein Unterschied zwischen Gewebesaft und Blasenflüssigkeit besteht, ist nicht zu leugnen, denn letztlich ist die Blase ein Artefakt und weist die Zeichen einer entzündlichen Exsudation auf, es treten nämlich Zellen in die Blasenflüssigkeit über, während der Gewebesaft fast keine Zellen unter physiologischen Bedingungen enthält. Auch der Eiweißgehalt der Blase liegt etwas höher als der de Gewebsflüssigkeit, welche durch Vakuumextraktion (100 mm Hg aus einer Cantharidenblasengrundfläche gewonnen wird.
Dies veranschaulicht die Eiweißrelation (134):
Serum zu Cantharidenblasenflüssigkeit (aus der Blase) = 1,4
Serum zu Gewebesaft (bei Vakuumextraktion) = 2 (bei Unterdruck 100
Somit darf angenommen werden, daß der Eiweißgehalt weniger aus den eröffneten Gewebespalten kommt (zumindest nicht allein), sondern hauptsächlich aus der Blutbahn durch Permeabilitätsänderung (210).

Die Cantharidenblase zeigt bereits zu Beginn eine Fibrinansammlung (135), die so stark sein kann, daß es zur Gerinnung des Blaseninhal tes kommen kann, wie es sich auch bei eigenen Untersuchungen hin un wieder einmal gezeigt hat. Wie bereits erwähnt, findet man auch zel lige Bestandteile; besonders polynucleäre Leukocyten überwiegen zu Beginn der Blasenbildung (KOPYTOWSKI, 135). Lymphocyten findet man nur wenige im Cantharidenblasenextrakt (73 Seite 141).

Zu den Plasmaproteinen in der Cantharidenblase zählen auch gerinnungsspezifische Proteine. Es konnte ermittelt werden (229), daß di

bekannten plasmatischen Gerinnungsfaktoren (V, VII, VIII) auch im "Gewebssaft" der Cantharidenblase vorkommen, ihre Konzentration ist meist deutlich niedriger als im Venenblut (Ausnahme: IX und X), doch ergeben sich Unterschiede im Verhalten der einzelnen untersuchten Faktoren. Auch vermutet man ein Vorliegen der kontaktsensiblen Gerinnungsfaktoren (HAGEMANN, PTA. IX) im Gewebssaft, sie können die Gefäßwand durchdringen, ohne aktiviert zu werden.

Fibrinolyse und Lymphe

BLOMSTRAND ET AL. (44a) haben in zwei Fällen durch operative Drainage Ductus-thoracicus-Lymphe gewonnen. Sie enthielt im Vergleich zum Blutplasma 63 % und 36 % Plasminogen- und Proaktivatoraktivität, kein Antiplasmin und keinen fibrinolytischen Antiaktivator.

In der Lymphe ließ sich auch kein Plasmin und kein Aktivator mit der Fibrinplattenmethode feststellen. Proaktivator und Plasminogen wurden zwar gefunden, aber in geringerer Konzentration als im Plasma. Inhibitoren des fibrinolytischen Systems fanden sich so gut wie keine.

BLOMSTRAND ET AL. brachten die papierelektrophoretisch festgestellte erheblich verringerte alpha$_2$-Globulinfraktion in der Lymphe gegenüber dem Plasma in Zusammenhang mit dem geringen Inhibitorengehalt.

In Übereinstimmung mit JACOBSSON 1955, NORMAN 1956, NORMAN AND HILL (178), 1958, NILSSON ET AL. (174), 1961 sind Antiplasmin und die Inhibitoren der Plasminogenaktivierung auf die alpha-Globulinfraktion beschränkt.

Ein Zusammenhang zwischen Gewebsfibrinolyse (bzw. Fibrinolyse in der Cantharidenflüssigkeit) und Permeabilität liegt nur nahe. Denn man kann sich vorstellen, daß auch die Fermente der Fibrinolyse in bestimmter Konzentration gegenüber dem Blutplasma ohne weiteres in die Blasenflüssigkeit bzw. aus dem Blut in das Gewebe übertreten, da es sich auch hier um kapilläre Spaltsysteme handelt, in denen das Fibrin nicht fehlt. Einzelheiten über die Gewebefibrinolyse werden noch später angegeben.

Marcumar

Eine dritte Gruppe der vom Verfasser untersuchten Versuchspersonen stehen unter Marcumar-Therapie. Worum es sich bei Marcumar handelt und wieweit etwas über seinen Einfluß auf Gerinnung, Fibrinolyse u Kapillarpermeabilität bekannt ist, soll hier noch kurz abgehandelt werden.

Der Wirkstoff des Marcumars ist das 3 - (1-Phenyl-propyl) -4-oxycu marin. Es gehört als Anticoagulans dem Wirkungstyp des Dicumarols und gehört ganz allgemein zur Reihe der Cumarinderivate. Sein Indi kationsgebiet ist im wesentlichen Thrombose und Thromboseprophylax Lungenembolie und Herzinfarkt. Es setzt die Gerinnungsfähigkeit de Blutes herab, indem es spezifische Proteine bei der Blutgerinnung hemmt. Die 4-oxycumarinderivate senken leicht und gleichmäßig die entsprechenden Gerinnungsfaktoren, es kommt zur langsamen Inaktivi rung und Ausscheidung und sie besitzen keine große Schwankungsbrei in der Beeinflussung der Gerinnbarkeit des Blutes (117). Im einzeln besteht ein Aktivitätsabfall der Faktoren VII, X, des Prothrombins und des Faktors IX. Der Einfluß des Marcumars soll auch die Blut plättchen, Enzyme, Gefäßwände und den Harnsäurestoffwechsel betreffen und ferner antibakterielle und cystostatische Einflüsse aufweisen (219). KOLLER (133) spricht vom Antagonismus zum Vitamin K; das Dicumarin beeinflußt die gleichen Faktoren wie das Vitamin K nur in entgegengesetzten Sinn, nämlich Prothrombin, Faktor VII, IX, Stuart Faktor und vielleicht PPA. Durch Konakion (Vitamin K) läßt sich die Marcumarwirkung in wenigen Stunden aufheben und das Gerinnungspoten tial des Blutes normalisiert sich wieder.

Die Bedeutung der Antikoagulantien bei der Fibrinolyse ist unklar. VON KAULLA behauptet, 1953 noch, daß die Antikoagulantien nichts mi der Fibrinolyse zu tun haben, während er 1955 schon von einer unter stützenden Wirkung bei der Fibrinolyse sprach (124, 125). Man kann nur ganz allgemein den Antikoagulantien im Gleichgewicht von Gerin nungspotenzial und fibrinolytischen Potenzial eine Bedeutung zuspre chen, die in einer Herabsetzung der gerinnungsfördernden, thrombo plastischen Komponente besteht. Damit kommt es zu einem relativen Überwiegen der thrombolytischen Kräfte (= fibrinolytische Kräfte) (103). - In diesem Sinne bezeichnet auch WITTE (225), der durch die Antikoagulantientherapie keine Änderung der Profibrinolysinzeit fin den konnte, den Vorgang der Thrombolyse durch Antikoagulantien nich

als kausales Geschehen, sondern als unterstützende Wirkung, weil im dynamischen Gleichgewicht der intravasalen Blutgerinnung den körpereigenen fibrinolytischen Kräften das Übergewicht verliehen wird.

Einen gewissen Effekt zeigen auch die Antikoagulantien in Bezug auf die Kapillarpermeabilität. Für Dicumarol wird eine kapillarschädigende Wirkung während einer begrenzten Zeitspanne angenommen, die sich nicht mit der Phase der niedrigsten Prothrombinwerte deckt (140 157). Nach einer gewissen Latenzzeit kommt es durch Dicumarol zu einem erhöhten Austritt von Plasmaproteinen aus der Blutbahn, diese Wirkung kann durch Vitamin K blockiert werden, so daß man Anlaß zu der Behauptung findet, daß die Wirkung des Dicumarols auf die Gefäßpermeabilität von seiner gerinnungshemmenden Wirkung abhängt (167). Aber die Dicumarinderivate haben zum Teil nur für die Dauer des gerinnungshemmenden Effektes eine kurze Zeit lang eine Verminderung der Kapillarresistenz zur Folge und hier wird eine gefäßerweiternde Komponente als Ursache angenommen; Vasodilatation führt, wie man weiß, zur erhöhten Permeabilität (158). Doch ist die kurzfristig herabgesetzte Kapillarresistenz, die vielleicht zu leichten hämorrhagischen Diathesen führt, nicht gefäßtoxischer Art, sondern reversibel (THIES, 30).

Bei Marcumar wurde nun auch eine gesteigerte Kapillarpermeabilität gefunden (230). Eine unmittelbare Permeabilitätsänderung bei hohen Dosen Marcumar i.v. fand man nicht, damit kann eine primär gefäßtoxische Wirkung wohl ausgeschlossen werden (231). Bei längerer Dosierung fand man mit Verlängerung der Gerinnungszeit eine ungefähr parallel laufende Vermehrung der Permeabilität. WITTE ET AL. glauben an Beziehungen zwischen intravasaler Gerinnungsfähigkeit und Gefäßpermeabilität (231), wie sie bereits beschrieben wurden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In dieser Arbeit hat sich der Verfasser zur Aufgabe gestellt, mit Hilfe der angegebenen Methodik das fibrinolytische System im Blutplasma und in der Cantharidenblasenflüssigkeit zu untersuchen. Dabei sollte im einzelnen die Fibrinolyse im Blutplasma mit der in der Cantharidenblasenflüssigkeit verglichen werden. Weiterhin sollen eventuell vorhandene Abweichungen von den eben erwähnten Blasen- und Plasmamittelwerten bei den Geschlechtern, bei zwei Altersgruppen und bei bestimmten Krankheitsgruppen aufgezeigt werden. Zum Schluß wird dann noch die unterschiedliche fibrinolytische Aktivität innerhalb der Geschlechter, innerhalb der zwei Altersgruppen und innerhalb der erwähnten Krankheitsgruppen verglichen.

Material:

1. Veronalpuffer nach Michaelin pH = 7,35 (Neutralpuffer nach Geigy-Tabellen). Man löst 10,31 g Veronalnatrium (Natriumdiaethylbarbituricum) ad 500 ml Aqua dest.. Dazu kommen pro 100 ml Puffer 41,9 ml n/10 HCl, für 500 ml Puffer also 41,9 x 5 = 209,5 ml n/10 HCl. Diese 209,5 ml n/10 HCl werden mit der angesetzten Veronallösung ad 500 ml aufgefüllt.
2. Fibrinogen vom Rind (Behringwerke AG., Marburg/Lahn) O.P. a 600 mg.
3. Varidase (Lederle) = Streptokinase (20.000 E) und Streptodornase (5.000 E). Zur Verwendung kam eine Streptokinase, die mit 20 ml Veronalpuffer auf 1 000 E/ml verdünnt ist.
4. Topostasin - Roche: 3 000 E Thrombin/ml. Zur Verwendung kam eine Verdünnung mit 100 E/ml. Mit 3 ml 50 %igem Glyzerin wurde auf 1 000 E verdünnt, und zu einem ml dieser Zubereitung gibt man Veronalpuffer ad 10 ml (= 9 ml Veronalpuffer) und erhält so 100 E/ml.
5. Eine 1 %ige Essigsäure (pH = 5,3) und Aqua dest. zur Fällung der Euglobuline.
6. Dr. Schlütz, Mailänder Pflaster (zur Erzeugung der Cantharidenblase.

7. Physiologische Kochsalzlösung (0,95 %ig, steril) zur Auflösung des Fibrinogens bei 37° C.

Methodik

Am Vorabend des Versuches wird bei einem Patienten auf die Haut des seitlichen Abdomens ein Mailänder Pflaster gelegt, welches ungefähr 12 Stunden liegenbleibt. Es entsteht dann meistens eine Blase, die sog. Cantharidenblase. Der Blaseninhalt wird mit einer 2 ml-Spritze abpunktiert (Zitratzusatz im Verhältnis 1 : 10). Gleichzeitig werden 5 ml Zitratblut (1 : 10) zum Vergleich mit abgenommen. Zur Zeit der Abnahme befindet sich der Patient in nüchternem Zustand. Das Zitratblut wird bei 3 000 U/min. zentrifugiert und zusammen mit der Blasenflüssigkeit im Kühlschrank bis zum Bedarf aufbewahrt.

Zur Bestimmung des fibrinolytischen Fermentsystems fanden die Fibrinplattenmethode nach ASTRUP (21) und die erhitzten Platten nach LASSEN Verwendung, wie sie bei DEUTSCH UND FISCHER (66) beschrieben sind.

1. Standardplatten nach ASTRUP:

   Wir verwendeten eine 1 %ige Fibrinogenlösung für diese Platten, da sich manche Fibrinogenchargen bei einer Konzentration von 0,25 % spontan auflösen. Von dieser 1 %igen Fibrinogenlösung wurden je 9 ml in eine Petrischale von 9 cm Durchmesser und ganz ebenem Boden gegossen und mit 0,2 ml Thrombin in oben angeführter Konzentration (100 E/ml) zur gleichmäßigen Gerinnung gebracht. Diese Standardplatte blieb noch ungefähr 45 Minuten stehen, um dann mit 0,03 ml der jeweils zubereiteten Testflüssigkeit "beimpft" zu werden. Je nach Größe der im Durchschnitt festgestellten Lyse kann man auf einer Platte ein oder zwei Einzelteste ausführen.

2. Erhitzte Platten nach LASSEN:

   Die Platten werden mit einer 0,25 %igen Fibrinogenlösung in gleicher Weise, wie es oben beschrieben wurde, hergestellt. Die Erhitzungsdauer wurde mit 90 Minuten festgelegt und bei einer Temperatur von 85 bis 90° C durchgeführt, um so mit Sicherheit eine Zerstörung des Plasminogens zu erreichen. Auch diese Platten sind nach längerem Stehen und Erkalten dann zum Beimpfen bereit.

Um nun ausreichend große und vergleichbare Lysefelder auf den Pla
ten zu erreichen, wurde über eine Zeit von 20 Stunden bei einer Temperatur von 37° C inkubiert. Leider hat sich während dieser Bebrütungszeit von 20 Stunden hin und wieder eine Spontanlyse gezeigt, so daß es vielleicht ganz angebracht wäre, auch hier nicht mit einer 0,25-%igen Fibrinogenkonzentration zu arbeiten, sondern eine günstigere, vielleicht höher gelegene Konzentration, zu ermi teln und dann zu verwenden.

AUERWALD UND W. DOLESCHEL fanden mit der Fibrinogenplattenmethode heraus, daß spontanaktiviertes menschliches Plasmin auf erhitzten Fibrinplatten eine höhere Empfindlichkeit als auf nativem Fibrin zeigt. Das spontanaktivierte Plasmin aus der Euglobulinfraktion i durch einen Stoff verunreinigt, der als Aktivator des bovinen, in den Fibrinplatten enthaltenen Plasminogens, wirkt! Dieser fraglich Aktivator ist mit dem Serumfaktor identisch, der physiologischerweise als Plasminogen-Aktivator wirkt und der auch für die sogenannte "spontane" Aktivierung verantwortlich ist. Die Methode ist nur dann genau, wenn die Fibrinkonzentration, Fibrinogenherstellur und Dauer der Wärmebehandlung konstant sind, sonst erhält man rech unterschiedliche Ergebnisse.

Ferner ist bei einer korrekten Versuchsanordnung zu berücksichtige daß eine Vergrößerung der Oberfläche über dem Gerinnungssystem ode eine Anreicherung von Sauerstoff in der Kontaktluft die Fibrinolys fördert (155). Unter anaeroben Bedingungen tritt auch nach einem halben Jahr keinerlei Fibrinolyse auf. Daraus läßt sich ableiten, daß die Fibrinolyse im Serum Sauerstoff benötigt. Diese Kenntnisse sind besonders für die Methodik der Versuche sehr wichtig, denn si führen zu der Voraussetzung, unter gleichen Ausgangsbedingungen di Plattenzubereitungen durchzuführen.

Nun möchte ich noch kurz aufzählen, welche Stoffe auf die Fibrinplatte aufgetragen wurden und wie sie hergestellt bzw. gewonnen werden:

1. Zitratplasma (1:10): 0,5 Zitrat mit Blut ad 5 ml auffüllen. Das Blut wird selbstverständlich früh nüchtern abgenommen.
2. Cantharidenblasenflüssigkeit. Die Zitratzusammensetzung der Blasenflüssigkeit ist ebenfalls 1:10.

3. Ein Gemisch aus den obigen Flüssigkeiten mit 0,05 ml Streptokinaselösung (1 000 E).

4. Eine Verdünnung von 3. im Verhältnis 1:100 (d.h. 0,1 ml des Gemisches unter 3. und 10 ml Veronalpuffer).

5. Eine Euglobulinfällung des Zitratplasmas und der Canthariden-blasenflüssigkeit, um damit Inhibitorenwirkungen auszuschalten (113) und somit das System zu sensibilisieren.
Hier wurde die Euglobulingewinnung nach MILSTONE angewandt. Man nimmt 0,5 ml Plasma oder Blasenflüssigkeit, verdünnt es mit 7,5 ml dest. Wasser und säuert mit 1 %iger Essigsäure (pH = 5,3) an. Es kommt nun zur Fällung der Euglobuline. Dann wird zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit abgegossen. Die Euglobuline am Boden des Reagenzglases werden in 0,5 ml Veronalpuffer wieder gelöst.

6. Ein Gemisch der Euglobulinfällung mit Streptokinase (0,5 ml BE oder PE mit 0,05 ml SK);BE= Blasenneuglobulin, PE==Plasmaeu
BE = Blaseneuglobulin, PE = Plasmaeuglobulin.

7. Eine Verdünnung von 6. im Verhältnis 1:100.

Es sei nur ergänzend gesagt, daß man bei der angegebenen Methodik möglichst steril arbeiten muß, da es sonst zu regelmäßiger Spontanlyse und schweren Veränderungen der lytischen Aktivität kommt, die dann zu ganz anderen Ergebnissen führt.

Die Auswertung der Lysefelder auf den Platten geschah durch Abphotographieren der Platten in einem bestimmten, gleichbleibenden Abstand und Wiedergabe auf ein Millimeterpapier mit Hilfe eines Reproduktionsgerätes. Die Millimeterfelder auf dem Papier wurden ausgezählt und als relative Fibrinolysemaße in den Tabellen zusammengeschrieben und verglichen.

Als Beispiel für die lytische Zonen auf den Fibrinplatten sei hier ein Satz Bilder aufgeführt. Es lassen sich hierauf, wie man sieht, leicht die genauen Grenzen umfahren. (Siehe Seite 48 - 50).

Als letztes muß noch kurz aufgeführt werden, mit welcher Versuchsanordnung die jeweiligen Fermentanteile und Inhibitorwirkungen der Fibrinolyse bestimmt wurden.

Allgemein gilt, daß die Verdünnung 1:100 und die Euglobulinfällung

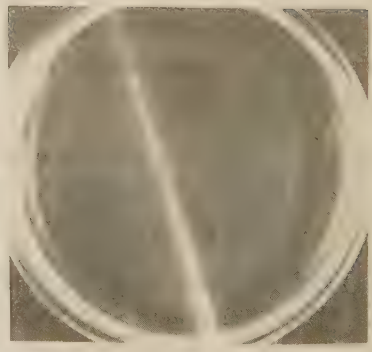
B, [illegible] 1

B, [illegible] E

B+S/O 1%

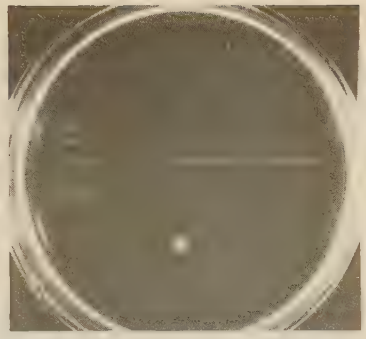
P+S/O 1%

B+S/O E
P+S/O E

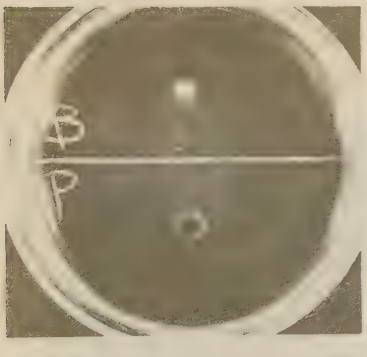


B+S/100 1%
P+S/100 1%

B+S/100 E
P+S/100 E

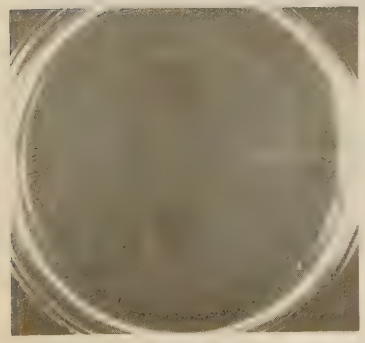


BE, PE 1%



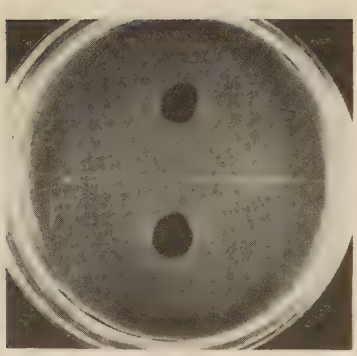
BE, PE 1%

PE, PE 1%

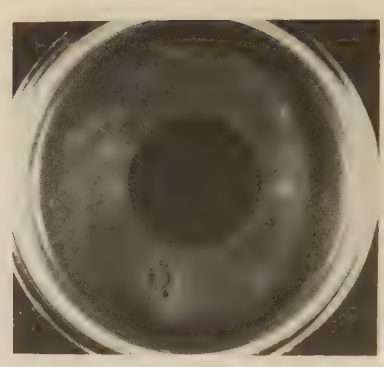


BE, PE E

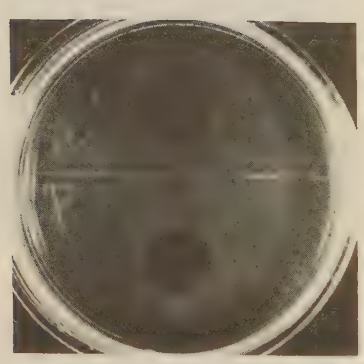
BE/s/O 1%



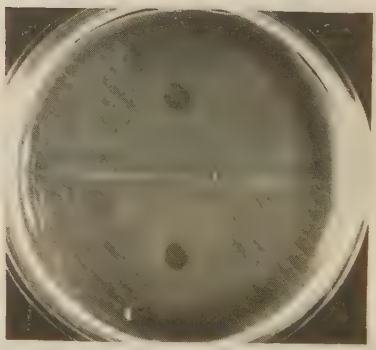
PE+S/0 1%



BE+S/0 E
PE+S/0 E



BE+S/100 1%
PE+S/100 1%



BE+S/100 E
PE+S/100 E

dazu dienten, um über die vorhandene Inhibitorenwirkung etwas aussagen zu können. Die Euglobulinfällung trennt einen Teil der Hemmstoffe ab, während durch die Verdünnung die Wirkung der Inhibitoren potentiell abgeschwächt wird. Die eigentliche lytische Wirkung wird aber nur dem Verdünnungsgrad entsprechend etwas oder kaum beeinträchtigt. Die Verdünnung sensibilisiert also das System.

Über die Plasmin- bzw. Fibrinolysinkenzentration sagen die erhitzten Platten, die mit Blasenflüssigkeit, Plasma und den Euglobulinfällungen dieser beiden Stoffe beimpft sind, etwas aus. Über Plasminogen (Profibrinolysin) orientieren uns die erhitzten Platten, deren Impfstoffe einen Streptokinasezusatz erhalten.

Der Aktivator wird mit der Standardplatte, die nur mit Blasen-, Plasmaflüssigkeit bzw. deren Euglobulinfällungen bestellt ist, bestimmt, während der Proaktivator durch den Streptokinasezusatz zu diesen Stoffen nachgewiesen wird.

Das eben Gesagte dürfte aber noch etwas genauer zusammengefaßt werden. Als Maß für das aktive Fibrinolysin bzw. Plasmin gilt die auf der erhitzten Fibrinplatte durch Plasma bzw. Blasenflüssigkeit gelöste Zone. Anders ist es mit der Euglobulinfällung. Hier wird eine Fibrinolysinaktivität bestimmt, die nicht der tatsächlich vorhandenen entspricht, sondern derjenigen, die nach Ausschaltung eventuell vorhandener Hemmfaktoren anwesend ist.

Als Beweis für das Vorhandensein von Profibrinolysin bzw. Plasminogen gilt die von der Probe unter Zusatz von Streptokinase auf der erhitzten Platte gelöste Zone. Jedoch wird bei Vorhandensein freien fibrinolytischen Fermentes im Plasma allerdings die Summe beider Aktivitäten mit der Methode erfaßt. Es spricht also die Zunahme der gelösten Zone auf der erhitzten Platte nach Zusatz von SK gegenüber der Platte ohne SK-Beimpfung für die Gegenwart von Profibrinolysin (= Plasminogen) neben Fibrinolysin.

Über die Bestimmung von Aktivator und Proaktivator läßt sich nur ungefähr etwas aussagen, da gleichzeitig auch Teile der anderen Fermentaktivitäten nachgewiesen werden.

Für das Vorhandensein von Aktivator spricht eine große lytische Zone auf der Standardplatte bei kleiner oder fehlender lytischer Zone

auf der erhitzten Fibrinplatte.

Die nach Zusatz von Streptokinase zum Testmaterial auf der Standardplatte gelöste Zone entspricht der vorhandenen Menge an Proaktivator bzw. der Summe von Aktivator und Proaktivator. Das im menschlichen Plasma bzw. in der Blasenflüssigkeit enthaltene Plasmin bzw. Plasminogen ist im Vergleich zu dem auf der Standardplatte enthaltenen Rinderplasminogen so unbedeutend, daß es die Bestimmung nicht zu stören vermag.

Schwierigkeiten in der Beurteilung

Eine wesentliche Schwierigkeit für die Beurteilung der Fibrinolysewerte stellen folgende Betrachtungen dar:

1. Individuelle Schwankungen führen zu weit streuenden Werten.
2. Es handelt sich um ein nicht homogenes Krankengut mit verschiedenen Diagnosen und differenten Therapiemaßnahmen, die willkürlich in ein und derselben Gruppe zusammengefaßt sind.
3. Eine gewisse Fehlerbreite und Ungenauigkeit der Methode darf nicht übersehen werden. Durch die ab und zu vorkommenden Plattenerweichungen lassen sich nur ungenaue Werte auszählen.
4. Die Fibrinogenbanden ergeben bei [illegible] Lysewerte bei blindem Streprokinasezusatz. (Die Erklärung findet sich im Kap.: Diskus.)
5. Selbstverständlich gibt es auch physiologische Schwankungen bei ein und demselben Individuum. Auch hängen die Werte sehr stark von der jeweiligen Reaktionslage der Versuchsperson ab.

Zusammensetzung der Gruppen

Die Patienten sind in drei Gruppen eingeteilt worden. Die erste Gruppe umfaßt Krankheitsbilder mit Permeabilitäts-Störungen, die Gruppe II besteht aus Gerinnungsstörungen und bei der Gruppe III handelt es sich um Patienten, die mit Marcumar behandelt wurden. Die einzelnen Gruppen beinhalten folgende Diagnosen:

Gruppe I:	Lebercirrhose	5
	Hepathopathie (Ca)	2
	Nephrotisches Syndrom (z.T. bei Nephritis)	6

	chron. Polyarthritis	1	
		14	

(Die Zahl bedeutet stets die Anzahl der Fälle)

Gruppe II:	Morbus Hodgkin	3	
	Hämophilie A	2	Die Gerinnungsstörungen bei den angegebenen Krankheitsbildern der Gruppe II sind im wesentlichen durch Thrombopenien bedingt.
	Myelose	3	
	Lymphadenose	1	
	Morbus Waldenström (+Panmyelophthise)	1	
	Aplastische Anämie	1	
	Hämorrhagische Diathese	1	
	Morbus Osler	1	
	Osteomyelosklerose	1	
	Hypochrome Anämie und häm. D.	1	
		15	

Gruppe III:	Herzinfarkt	7
	Thrombophlebitis	3
	Coronarinsuffizienz	2
	Arterieller Verschluß	1
	Zustand nach Thrombose	1
	Durchblutungsstörungen bei Diabetes	1
		15

Außerdem werden noch sieben weitere Versuche angeführt, die sich nicht in die drei Gruppen einordnen lassen. Hier lauten die Diagnosen:

Hepatitis epidemica
Spondylarthrose
Diabetes mellitus
Lungenabszeß und häm. Diath.
Intestinale Blutung
Zwei gesunde Patienten

ERGEBNIS

Die Zahlenergebnisse sind nun in den folgenden Tabellen gruppenweise zusammengestellt:

Erkrankungen mit PERMEABILITÄTSSTÖRUNGEN

Z	S 1%	S E	B 1%	B E	P 1%	P E	B+S/0 1%	B+S/0 E	P+S/0 1%	P+S/0 E	B+S/100 1%	B+S/100 E	P+S/100 1%	P+S/100 E	B 1%
1.	0	0	0	0	0	V	334	26	228	43	143	27	87	22	0
2.	0	0	0	0	0	V	227	83	126	60	113	15	104	14	0
3.	0	0	0	0	0	V	227	64	193	62	118	43	120	36	0
4.	36	0	0	0	0	V	221	44	219	45	270	35	148	59	0
5.	24	0	0	0	0	V	281	88	230	81	204	32	166	31	0
6.	31	0	0	0	0	V	247	130	220	102	119	48	98	57	0
7.	29	0	0	0	0	V	115	86	88	78	169	36	200	37	0
8.	36	0	0	0	0	V	262	58	242	56	169	26	180	30	0
9.	25	0	0	0	0	V	46	56	51	60	74	25	74	34	0
10.	0	0	0	0	0	V	225	88	125	84	121	40	128	45	0
11.	24	0	0	0	0	V	86	50	60	55	108	28	52	24	0
12.	28	0	0	0	0	V	285	120	165	94	208	56	119	38	0
13.	28	0	0	0	0	V	109	98	66	95	182	38	180	42	0
14.	34	0	0	0	0	V	26	39	10	21	20	13	17	21	0

Z	PE 1%	PE E	BE+S/0 1%	BE+S/0 E	PE+S/0 1%	PE+S/0 E	BE+S/100 1%	BE+S/100 E	PE+S/100 1%	PE+S/100 E	Diagnose
1.	0	20	486	25	529	33	53	10	68	14	Lebercirrhose
2.	0	7	521	34	573	42	139	32	127	36	"
3.	0	23	526	39	536	48	114	22	106	16	"
4.	0	19	631	73	624	53	166	26	233	24	"
5.	0	20	602	97	600	90	191	19	185	20	"
6.	0	27	520	47	612	70	162	40	133	49	Hepatopathie
7.	0	28	583	75	694	86	119	58	162	49	" + Ca.
8.	0	26	641	79	693	82	150	35	165	43	Nephrot.Syndr.+Dia
9.	0	12	500	48	530	45	161	39	131	38	" "(Nephriti:
10.	0	7	472	71	502	92	173	32	131	25	" " "
11.	0	0	635	90	709	80	195	41	195	34	" " "
12.	0	0	609	160	656	145	233	35	255	41	Nephrot.Syndr.
13.	0	0	673	79	670	98	203	28	220	35	" "
14.	0	0	500	85	492	74	154	23	161	31	chron.Polyarthritis

TABELLE I

Erklärung der Abkürzungen:

Z	=	Durchnumerierung der Versuche
S	=	Streptokinase
P	=	Plasma
B	=	Blase
../0	=	nicht verdünnt
../100	=	Verdünnung 1:100
BE	=	Blaseneuglobulinfällung
PE	=	Plasmaeuglobulinfällung
1%	=	Lyse auf der 1%igen Fibrinplatte
E	=	Lyse auf der erhitzten 0,25 %igen Fibrinplatte
V	=	Verdichtung (keine Lyse)

GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Z	S 1%	S E	B 1%	B E	P 1%	P E	B+S/0 1%	B+S/0 E	P+S/0 1%	P+S/0 E	B+S/100 1%	B+S/100 E	P+S/100 1%	P+S/100 E	BE 1%	BE E
1.	0	0	0	0	0	V	261	110	191	66	196	47	148	39	9	14
2.	29	0	0	0	0	V	270	68	200	78	170	44	160	27	0	26
3.	0	0	0	0	0	V	120	48	98	47	105	77	121	86	73	92
4.	0	0	0	0	0	V	86	97	69	93	142	98	127	94	67	39
5.	0	0	0	0	0	V	59	63	49	67	96	12	132	12	0	0
6.	0	0	0	0	0	V	214	41	138	38	135	29	207	42	0	0
7.	31	0	0	0	0	V	214	37	99	46	277	41	101	61	0	5
8.	0	0	0	0	0	V	220	59	89	61	110	33	143	46	0	18
9.	0	0	0	0	0	V	173	72	157	61	164	48	128	23	0	28
10.	0	0	0	0	0	V	253	73	175	57	156	30	114	41	0	0
11.	0	0	0	0	0	V	275	59	235	51	180	26	160	28	0	19
12.	0	0	0	0	0	V	156	52	81	50	144	60	138	59	121	64
13.	36	0	0	0	0	V	201	44	199	43	251	35	143	59	0	26
14.	0	0	0	0	0	V	232	189	207	175	161	70	153	69	98	26
15.	0	0	0	0	0	V	156	73	173	73	89	68	127	88	65	68

Z	PE 1%	PE E	BE+S/0 1%	BE+S/0 E	PE+S/0 1%	PE+S/0 E	BE+S/100 1%	BE+S/100 E	PE+S/100 1%	PE+S/100 E	Diagnose
1.	0	35	624	68	642	85	190	29	299	34	Morb.Hodgkin
2.	0	29	634	66	670	72	209	42	133	34	M.Hodgkin+H.Diath.
3.	93	110	481	101	512	112	135	24	139	28	" " akut
4.	88	41	567	76	624	82	251	63	182	67	Hämophilie A
5.	0	0	656	65	609	74	165	20	200	18	"
6.	8	15	628	42	600	55	164	25	157	30	chron.Myelose
7.	0	8	633	61	554	56	140	31	104	23	aleuk."
8.	0	15	536	69	514	72	143	34	154	30	Lymphadenose
9.	47	25	618	71	605	78	258	32	195	30	chron.Myelose
10.	0	30	557	67	556	60	190	56	281	56	Myelosteoskl.+H.D.
11.	4	31	584	52	619	93	202	26	112	26	Aplast.Anämie
12.	192	71	621	68	545	92	127	52	110	58	Morb.Osler+H.D.
13.	0	19	619	73	614	53	162	26	213	24	Hypochr.Anämie+H.D.
14.	112	36	652	99	581	101	159	27	145	24	M.Waldenst.+Myeloph.
15.	126	60	550	98	505	87	151	85	119	75	schwere Häm.Diathese

TABELLE II

Erklärung der Abkürzungen: siehe Tabelle I

Patienten mit MARCUMAR - THERAPIE

Z	S 1%	S E	B 1%	B E	P 1%	P E	B+S/0 1%	B+S/0 E	P+S/0 1%	P+S/0 E	B+S/100 1%	B+S/100 E	P+S/100 1%	P+S/100 E	BE 1%	BE E
1.	30	0	0	0	0	V	662	30	705	63	18	40	29	40	0	2
2.	0	0	0	V	0	V	280	31	75	33	193	100	172	95	134	3
3.	0	0	0	V	0	V	230	44	188	34	216	34	228	36	7	0
4.	25	0	0	0	0	V	63	55	61	54	99	19	43	21	0	1
5.	25	0	0	0	0	V	229	39	81	50	176	32	129	42	56	2
6.	0	0	0	0	0	V	71	93	55	89	75	28	65	24	0	0
7.	34	0	0	0	0	V	66	68	53	70	152	22	110	18	0	0
8.	0	0	0	V	0	V	258	33	243	30	137	35	114	31	251	1
9.	0	0	0	0	0	V	85	62	55	74	142	19	119	15	0	20
10.	0	0	0	V	0	V	41	110	49	120	163	115	297	120	0	37
11.	0	0	0	0	0	V	107	54	62	49	135	28	106	35	0	59
12.	0	0	0	V	0	V	372	49	189	92	225	62	175	35	32	61
13.	0	0	0	0	0	V	354	59	286	88	250	39	165	50	0	25
14.	0	0	0	V	0	V	248	52	235	35	176	16	181	18	35	10
15.	34	0	0	0	0	V	250	81	71	54	154	45	86	27	0	9

Z	PE 1%	PE E	BE+S/0 1%	BE+S/0 E	PE+S/0 1%	PE+S/0 E	BE+S/100 1%	BE+S/100 E	PE+S/100 1%	PE+S/100 E	Diagnose
1.	0	28	799	73	692	69	203	45	160	28	Herzinfarkt
2.	167	24	628	49	704	115	222	23	172	24	"
3.	13	12	565	55	666	61	200	15	181	19	"
4.	0	6	603	48	604	57	170	26	156	30	"
5.	6	10	500	48	530	45	161	39	131	38	"
6.	0	8	404	43	452	52	117	28	135	26	"
7.	0	7	555	79	544	80	228	37	245	45	"
8.	321	18	553	57	627	56	262	14	227	25	Thrombophlebitis
9.	0	21	671	78	570	72	143	34	162	36	"
10.	0	54	696	98	693	99	160	21	157	24	" migr.
11.	0	51	506	48	518	68	129	37	115	36	Coronarinsuffizienz
12.	0	47	615	74	690	140	198	44	187	55	"
13.	0	28	662	85	750	90	255	34	199	38	Arterieller Verschluß
14.	53	32	700	54	696	57	240	14	254	18	Durchbltstörg.Diab.
15.	0	8	495	80	492	79	148	20	134	15	Zustand nach Thromb.

TABELLE III

Abkürzungen sind in Tabelle I erklärt.

Versuche, die in keine der drei Gruppen einzureihen sind

Z	S 1%	S E	B 1%	B E	P 1%	P E	B+S/0 1%	B+S/0 E	P+S/0 1%	P+S/0 E	B+S/100 1%	B+S/100 E	P+S/100 1%	P+S/100 E	BE 1%	BE E
1.	38	0	0	0	0	V	431	70	350	60	415	89	352	36	26	31
2.	0	0	0	0	0	V	399	95	117	55	154	25	131	22	0	10
3.	0	0	0	0	0	V	187	76	120	56	117	57	135	45	157	119
4.	36	0	0	0	0	V	340	60	268	55	209	26	148	27	0	28
5.	0	0	0	0	0	V	68	81	57	77	134	101	129	118	0	24
6.	0	0	0	0	0	V	264	73	289	110	134	89	135	82	0	80
7.	24	0	0	0	0	V	138	91	77	83	133	19	124	20	0	14

Z	PE 1%	PE E	BE+S/0 1%	BE+S/0 E	PE+S/0 1%	PE+S/0 E	BE+S/100 1%	BE+S/100 E	PE+S/100 1%	PE+S/100 E	Diagnose
1.	35	25	693	96	760	88	460	40	218	20	Gesunde Vps.
2.	0	14	408	93	351	76	110	21	89	23	Hepatitis epid.
3.	232	80	535	107	590	120	108	37	110	43	Spondylarthrose
4.	0	32	675	55	655	70	186	32	153	36	Diabetes mellit.
5.	0	29	560	91	563	119	161	44	158	54	Lungenabszeß H.D.
6.	0	90	692	102	693	120	160	21	157	24	Gesunde Vps.
7.	0	0	662	92	650	86	200	25	230	23	Intest. Blutgn.

TABELLE IV

Abkürzungen entsprechend Tabelle I

Zusammenfassung der Gruppen

Tabelle I Permeabilitätsstörungen (Lebercirrhose und nephrotisches Syndrom); Gruppe I

Tabelle II Gerinnungsstörungen, hauptsächlich verursacht durch Hämophilie und Thrombopenie bzw. Thrombasthenie; Gruppe II

Tabelle III Marcumartherapie bei thrombembolischen Erkrankungen; Gruppe III

Tabelle IV zusätzliche Versuche;

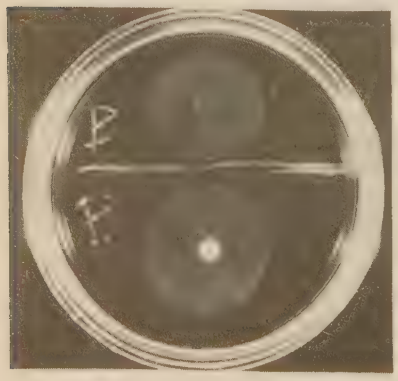
Lyse bei Streptokinasebeimpfung

Wie man bei allgemeiner Betrachtung der Tabellen I, II, III und IV sieht, fanden wir machmal eine Lysewert bei Zugabe von reiner Streptokinase (1000 E) zu den 1 %-igen Fibrinplatten. Bei den erhitzten Platten ist durch Streptokinasezusatz niemals eine Lyse aufgetreten.

Ergebnis bei Zusatz von Plasma bzw. Blasenflüssigkeit zu den Fibrinplatten

Es fällt auf, daß es zu keiner Lyse auf den erhitzten und auf den tandardplatten, die mit reiner Blasen- und Plasmaflüssigkeit versehen wurden, gekommen ist. Das spricht dafür, daß kein freies Plasmin und kein freier Aktivator in der Blasenflüssigkeit und im Plasma vorliegt. Es kann deshalb auch zu keiner Lyse kommen, selbst wenn man die vom Verfasser in seiner Versuchsanordnung festgesetzte Bebrütungszeit um Tage verlängert.

Dafür wurde aber nach längerem Stehenbleiben bei Raumtemperatur (ein bis zwei Wochen) beobachtet, daß es zu einer Spontanlyse des Fibrinbodens kam und die Stellen der Beimpfung und deren Umgebung einen erheblichen Widerstand gegen die von außen wirkenden fibrinolytischen Kräfte leistete; dadurch blieb der Fibrinogenboden um die Impfstelle in Form eines konzentrischen Ringes bestehen. Als Beispiel sind zwei Bilder beigefügt, bei denen der Fibrinogenboden mit Plasma und Blasenflüssigkeit von zwei Versuchspersonen mit nephrotischem Syndrom beimpft worden ist. (Bilder siehe unten!)



Allgemeines Ergebnis bei Blasen- und Plasmaeuglobulinfällung

Wenn man nun die Blasen- und Plasmaeuglobulinfällung betrachtet, so zeigt sich bei der 1-%igen Platte (BE,PE), die zur Aktivatorbestimmung dient, nur in einem kleinen Prozentsatz eine fibrinolytische Aktivität, die jedoch manchmal recht erheblich ist, während es auf den erhitzten Platten (BE, PE), die zur Plasminbestimmung dienen, bei einem recht hohen Prozentsatz zur Lyse kommt. Die Prozentsätze, bei denen eine Lyse für den Aktivator (1 %) bzw. das Plasmin (E) gefunden wird, sind folgende:

BE	1 %	27,5 %	(1 % = 1 %ige Platte)
PE	1 %	29,4 %	
BE	E	84,3 %	(E = erhitzte Platte)
PE	E	88,2 %	

Im Gegensatz zur Plasma- und Blasenflüssigkeit läßt sich durch Euglobulinfällung in der so entstandenen Blasen- und Plasmaeuglobulinfraktion sowohl eine Plasminaktivität als auch in einem Teil der Fälle eine Aktivatorkonzentration nachweisen.

Allgemeines über die Zahlenergebnisse der Tab. Va und Vb bei Inkubation mit Streptokinase

Die Tabelle Va und b, in der alle Versuchspersonen nochmals zusammengefaßt und auch Alter und Geschlecht angegeben sind, gibt uns einen generellen Überblick über die Lysewerte, die bei der Beimpfung der Fibrinplatten mit SK-inkubiertem Plasma (P+S/O) bzw. SK-inkubierter Plasmaeuglobulinfällung (PE+S/O) und mit SK-inkubierter Blasenflüssigkeit (B+S/O) bzw. Blaseneuglobulinfällung (BE+S/O) aufgetreten sind. Die Beimpfung wurde entsprechend der schon angegebenen Methodik einmal unverdünnt und einmal mit Veronalpuffer verdünnt durchgeführt.

Als Ergebnis darf zusammengefaßt werden, daß bei allen Versuchspersonen in allen Krankheitsgruppen, bei allen Lebensaltern (Tab. V) und sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Geschlecht Lysezonen verschiedener Größenordnung aufgetreten sind. Das heißt mit anderen Worten, daß Plasminogen und Proaktivator in jedem Falle vorhanden sind.

Zusammenfassung aller Versuchspersonen unter Angabe des Alters und des Geschlechtes

Z	S 1%	S E	B 1%	B E	P 1%	P E	B+S/0 1%	B+S/0 E	P+S/0 1%	P+S/0 E	B+S/100 1%	B+S/100 E	P+S/100 1%	P+S/100 E	BE 1%	BE
1.	28	0	0	0	0	V	285	120	165	94	208	56	119	38	0	
2.	24	0	0	0	0	V	86	30	60	55	108	28	52	24	0	
3.	0	0	0	0	0	V	59	63	49	67	96	12	132	12	0	
4.	28	0	0	0	0	V	109	98	66	95	182	38	160	42	0	
5.	0	0	0	0	0	V	86	97	69	93	142	98	127	94	67	3
6.	25	0	0	0	0	V	46	56	51	60	74	25	74	34	0	
7.	28	0	0	0	0	V	270	68	200	78	170	44	160	27	0	2
8.	0	0	0	0	0	V	225	88	125	84	121	40	108	19	0	2
9.	56	0	0	0	0	V	262	56	242	56	169	26	160	30	0	1
10.	0	0	0	0	0	V	120	48	98	47	105	77	121	86	73	9
11.	0	0	0	0	0	V	71	93	55	89	75	28	65	24	0	
12.	0	0	0	0	0	V	258	33	243	30	135	35	114	31	251	
13.	0	0	0	0	0	V	173	72	157	61	164	48	128	23	0	2
14.	0	0	0	0	0	V	214	41	138	38	135	29	207	42	0	
15.	0	0	0	0	0	V	85	62	55	74	142	19	119	15	0	2
16.	0	0	0	0	0	0	399	95	117	55	154	25	131	22	0	1
17.	0	0	0	0	0	0	107	54	62	49	135	28	106	35	0	5
18.	36	0	0	0	0	0	431	70	350	60	415	89	352	36	26	3
19.	31	0	0	0	0	V	214	37	99	46	277	41	101	61	0	
20.	0	0	0	0	0	V	372	49	189	92	225	62	175	35	32	6
21.	0	0	0	0	0	V	197	76	120	56	117	57	135	45	157	11
22.	0	0	0	0	0	V	95	81	57	77	134	101	129	118	0	2
23.	0	0	0	V	0	V	41	110	49	120	163	115	297	120	0	3
24.	0	0	0	0	0	0	156	52	81	50	144	60	138	59	121	6
25.	0	0	0	V	0	V	230	44	188	34	216	34	228	36	7	0
26.	0	0	0	0	0	0	156	73	173	73	89	68	127	88	65	6
27.	34	0	0	0	0	V	26	39	10	21	20	13	17	21	0	2
28.	0	0	0	V	0	V	240	31	75	33	193	100	172	95	134	3
29.	0	0	0	0	0	V	354	59	286	88	220	39	165	50	0	3
30.	36	0	0	0	0	V	201	44	103	43	251	55	143	59	0	2
31.	0	0	0	0	0	0	234	169	207	175	161	70	153	69	98	26
32.	0	0	0	0	0	V	227	63	126	60	113	19	104	14	0	18
33.	34	0	0	0	0	V	221	44	219	43	270	35	148	39	0	26
34.	0	0	0	0	0	V	275	59	235	51	160	28	160	28	0	19
35.	31	0	0	0	0	V	247	150	220	102	115	48	98	57	0	6
36.	0	0	0	0	0	V	291	110	161	66	196	47	148	39	0	14
37.	30	0	0	V	0	V	662	30	705	63	18	40	29	40	0	22
38.	25	0	0	0	0	V	55	55	61	54	99	19	43	21	0	7
39.	0	0	0	V	0	V	240	52	235	35	176	16	181	18	35	10
40.	0	0	0	0	0	V	227	64	193	62	116	43	120	36	0	23
41.	24	0	0	0	0	V	291	58	230	81	204	32	166	31	0	21
42.	24	0	0	0	0	V	66	69	53	70	152	22	110	18	0	9
43.	0	0	0	0	0	V	220	54	89	61	110	33	143	46	0	18
44.	0	0	0	0	0	V	264	72	289	110	134	80	135	82	0	80
45.	28	0	0	0	0	V	115	86	84	78	169	36	200	37	0	4
46.	0	0	0	0	0	V	253	72	175	57	156	30	114	41	0	0
47.	34	0	0	0	0	V	66	58	53	70	152	22	110	18	0	9
48.	28	0	0	0	0	V	340	90	266	55	209	26	148	27	0	28
49.	24	0	0	0	0	V	229	39	81	50	176	32	129	42	56	23
50.	0	0	0	0	0	V	138	91	77	83	133	19	124	20	0	14
51.	0	0	0	0	0	V	334	26	228	43	143	27	87	22	0	21

Tabelle V a

Z	PE 1%	PE E	BE+S/0 1%	BE+S/0 E	PE+S/0 1%	PE+S/0 E	BE+S/100 1%	BE+S/100 E	PE+S/100 1%	PE+S/100 E	Lebensalter und Geschlecht
1.	0	0	609	160	656	145	233	35	255	41	15 weiblich
2.	0	0	635	90	709	80	195	41	195	34	18 männlich
3.	0	0	656	65	609	74	165	20	200	18	20 m
4.	0	0	673	79	670	98	203	28	220	35	21 m
5.	88	41	567	76	624	82	251	63	182	67	24 m
6.	0	12	500	48	530	45	161	39	131	38	25 m
7.	0	29	634	66	670	72	209	42	133	34	29 we
8.	0	7	472	71	502	92	173	32	131	25	34 m
9.	0	26	641	79	693	82	150	35	165	43	34 m
10.	93	110	481	101	512	112	135	24	139	28	37 we
11.	0	8	404	43	452	52	117	28	135	26	37 m
12.	321	18	553	57	627	56	262	14	227	25	39 we
13.	47	25	618	71	605	78	258	32	195	30	42 we
14.	8	15	628	42	600	55	164	25	157	30	43 m
15.	0	21	671	78	570	72	143	34	162	36	43 we
16.	0	14	408	93	351	76	110	21	89	23	43 m
17.	0	51	506	48	518	68	129	37	115	36	45 m
18.	35	24	693	96	760	88	460	40	218	20	46 m
19.	0	8	633	61	554	56	140	31	104	23	47 we
20.	0	47	615	74	690	140	198	44	187	55	48 m
21.	232	80	535	107	590	120	108	37	110	43	50 we
22.	0	29	560	91	563	119	161	44	158	54	52 we
23.	0	54	696	98	693	99	160	21	157	24	52 m
24.	192	71	621	68	545	92	127	52	110	58	52 we
25.	13	12	565	55	666	61	200	15	181	19	53 m
26.	126	60	550	98	505	87	151	85	119	75	53 m
27.	0	0	500	85	492	74	154	23	161	31	56 m
28.	167	24	628	49	704	115	222	23	172	24	56 m
29.	0	28	662	85	750	90	255	34	199	38	56 m
30.	0	19	619	73	614	53	162	26	213	24	58 m
31.	112	36	652	99	581	101	159	27	145	24	58 we
32.	0	7	521	34	573	42	139	32	127	36	58 m
33.	0	19	631	73	624	53	166	26	233	24	58 m
34.	4	31	584	52	619	93	202	26	112	26	59 we
35.	0	27	520	47	612	70	162	40	133	49	59 m
36.	0	35	624	68	642	85	190	29	299	34	60 m
37.	0	28	799	73	692	69	203	45	160	28	62 m
38.	0	6	603	48	604	57	170	26	156	30	62 m
39.	53	32	700	54	696	57	240	14	254	18	63 m
40.	0	19	526	39	536	48	114	22	106	16	63 we
41.	0	20	602	97	600	90	191	19	185	20	64 m
42.	0	8	495	80	492	79	148	20	134	15	64 we
43.	0	15	436	69	514	72	143	34	154	30	64 m
44.	0	90	692	102	693	120	160	21	157	24	67 m
45.	0	28	583	75	694	86	119	58	162	49	67 we
46.	0	30	557	67	556	60	190	56	281	56	68 m
47.	0	7	555	79	544	80	228	37	245	45	68 m
48.	0	32	675	55	655	70	186	32	153	36	68 we
49.	6	10	500	48	530	45	161	39	131	38	72 m
50.	0	0	662	92	650	86	200	25	230	23	74 m
51.	0	20	486	25	529	33	53	10	68	14	77 m

TABELLE V b

Diese Tabelle enthält gleichzeitig die Differenzierung der Versuchspersonen nach dem Geschlecht. (m = männlich; we = weiblich)

Unterschiede in der fibrinolytischen Aktivität zwischen Blasenflüssigkeit und Plasma bei Zusammenfassung aller Versuche.

Als nächstes wird das unterschiedliche Verhalten der fibrinolytischen Aktivität in der Blasenflüssigkeit im Gegensatz zum Plasma untersucht. Hierzu sind die Mittelwerte aller Versuchsreihen, die in Tabelle V zahlenmäßig zusammengefaßt sind, errechnet und in Tabelle VI in die fibrinolytischen Fermentgruppen eingeordnet worden. Die Tabelle VI zeigt nun an, in welcher Flüssigkeit sich die höhere fibrinolytische Aktivität findet, ob sich diese Differenz statistisch sichern läßt und wo mit einer Inhibitorenwirkung zu rechnen ist. Über die absoluten Werte der Tabelle VI läßt sich zusammenfassend folgendes mitteilen:

Für Plasmin, das sich nur in der Euglobulinfraktion finden läßt, besteht zwischen Blasenflüssigkeit und Plasma (BE und PE) keine wesentliche Differenz. Die kaum merkliche Erhöhung der Aktivität im Plasma soll nur deshalb angezeigt werden, da bei der Aktivatorbestimmung (soweit man überhaupt eine Aussage wegen der geringen Zahl der Fälle, die eine Aktivatorkonzentration zeigen, machen kann) eindeutig die höhere Konzentration dem Plasma (PE) zufällt.

Beim Plasminogen, der Vorstufe des Plasmins, zeigt sich nach Zugabe von Streptokinase zum reinen Plasma (P+S/O) und zur reinen Blasenflüssigkeit (B+S/O) die etwas höhere Aktivität in der Blase, während die höhere fibrinolytische Aktivität nach Euglobulinfällung im Plasma (PE+S/O) zu finden ist.

Das gilt auch für den Proaktivator. Bei der mit SK inkubierten Blasenflüssigkeit (B+S/O) zeigt sich nicht nur die höhere Aktivität gegenüber dem mit SK inkubierten Plasma (P+S/O), sondern diese vermehrte Aktivität in der Blasenflüssigkeit läßt sich sogar statistisch sichern (t=2,288). Bei der Euglobulinfraktion findet sich jedoch die höhere Proaktivatorwirksamkeit wie beim Plasminogen wieder im Plasma (PE+S/O).

Damit darf für das Plasminogen und den Proaktivator allgemein behauptet werden, daß nach Inhibitorenbeseitigung durch die Euglobulinfällung in dem Blutplasma die höhere fibrinolytische Potenz gegenüber der Blasenflüssigkeit gefunden wird.

In der Euglobulinfraktion zur Proaktivatorbestimmung ist die empfindlichste fibrinolytische Reaktion zu sehen, da es hier zur

Gegenüberstellung von Blasen- und Plasmaflüssigkeit

Ferment	Abkürzung	Zahl	Mittelw.	Bl./Pl.	stat.Sicherg.	Inhibit.
Plasmin	B	51	0			
(erhitzte	P	51	0			
Platten)	BE	43	28,4		)	+
	PE	45	29,6	+	) nein	+
Plasminogen	B+S/0	51	68,8	+	)	
(erhitzte	P+S/0	51	66,4		) nein	
Platten)	BE+S/0	51	72,2		)	+
	PE+S/0	51	79,0	+	) nein	+
Verdünnung	B+S/100	51	43,1	)		-
1:100	P+S/100	51	43,2	) =	nein	-
(erhitzte	BE+S/100	51	32,6	)		-
Platten)	PE+S/100	51	32,9	) =	nein	-
Aktivator	B	51	0,0			
(1 %ige	P	51	0,0			
Platten)	BE	14	80,8		)	+
	PE	15	99,8	+	) nein	+
Proaktivator	B+S/0	51	206,7	++	)	
(1 %ige	P+S/0	51	153,9		) ja	
Platten)	BE+S/0	51	588,9		)	++
	PE+S/0	51	601,2	+	) nein	++
Verdünnung	B+S/100	51	156,7	+	)	-
1:100	P+S/100	51	136,7		) nein	-
(1 %ige	BE+S/100	51	178,0	+	)	-
Platten)	PE+S/100	51	167,6		) nein	-

TABELLE VI

Zeichenerklärung:

Zahl = Bei wieviel der 51 Versuche eine Lyse auftrat.
Mittelw. = Mittelwert der gesamten Lysehöfe.
Bl. / Pl. = In welcher Flüssigkeit überwiegt die lytische Aktivität (+), wo ist sie gleich (=).
stat.Sicherg. = Statistische Sicherung der Wertedifferenzen zwischen Blase und Plasma nach der t-Verteilung von Student (166).
Inhibitoren = + bedeutet Ausschaltung einer vorhandenen Inhibitorenwirkung
- heißt, es ist keine Inhibitorenwirkung vorhanden.
Die Inhibitoren beziehen sich auf Veränderungen durch Blaseneuglobulinfällung und Verdünnung.

Entwicklung der höchsten Aktivität kommt. In der Blaseneuglobulinfraktion (BE+S/0) ist die Fibrinolyse gut doppelt so stark wie in der mit SK inkubierten Blasenflüssigkeit (B+S/0). Bei der Plasmaeuglobulinfraktion (PE+S/0) beträgt die fibrinolytische Aktivität sogar fast das vierfache der mit SK inkubierten Plasmas (P+S/0).

Die Verdünnungsreihe des Plasminogens zeigt keine unterschiedliche fibrinolytische Aktivität zwischen Blase und Plasma. Auch brachte sie keine höhere Aktivität gegenüber der unverdünnten Plasminogenreihe, damit kann keine Antiplasminogenausschaltung durch Verdünnung angenommen werden.

Bemerkenswert ist vielleicht noch, daß sich die Relation in der Plasminogenreihe zwischen niedrigerer Aktivität in der Blasenflüssigkeit und im Plasma und etwas höherer in der Blasen- und Plasmaeuglobulinfraktion gegenüber der Relation in der Verdünnungsreihe des Plasminogens ändert; es enthält hier die Blasenflüssigkeit und das Plasma die höhere Aktivität gegenüber der Blasen- und Plasmaeuglobulinfraktion (vergleiche Tab. VI).

Bei der Verdünnungsreihe der 1 %igen Platten, die zur Proaktivatorbestimmung dienten, fand sich sowohl in der Blasenflüssigkeit (B+S/100) als in der Blaseneuglobulinfällung (BE+S/100) die höhere fibrinolytische Aktivität im Gegensatz zum Plasma.

Durch die Verdünnungsreihe der 1 %igen Platten konnte aber wiederum keine neue Inhibitorengruppe des Proaktivators aufgedeckt werden, da eben bei der Proaktivatorbestimmung durch Verdünnung alle Lysewerte unter denen lagen, die bei der Proaktivatorbestimmung ohne Verdünnung ermittelt wurden (siehe Tab. VI).

Es ist auch die Relation in der Proaktivatorreihe zwischen Blasenflüssigkeit bzw. Plasma und Blasen- bzw. Plasmaeuglobulinfällung gegenüber der Relation in der Proaktivatorverdünnungsreihe nicht verändert. Beidesmal zeigen sich höhere Lysewerte in der Euglobulinfraktion.

Eine Übersicht über die Differenz zwischen fibrinolytischer Aktivität in der Cantharidenblasenflüssigkeit und im Plasma bringen noch die Abbildungen 3 und 4.

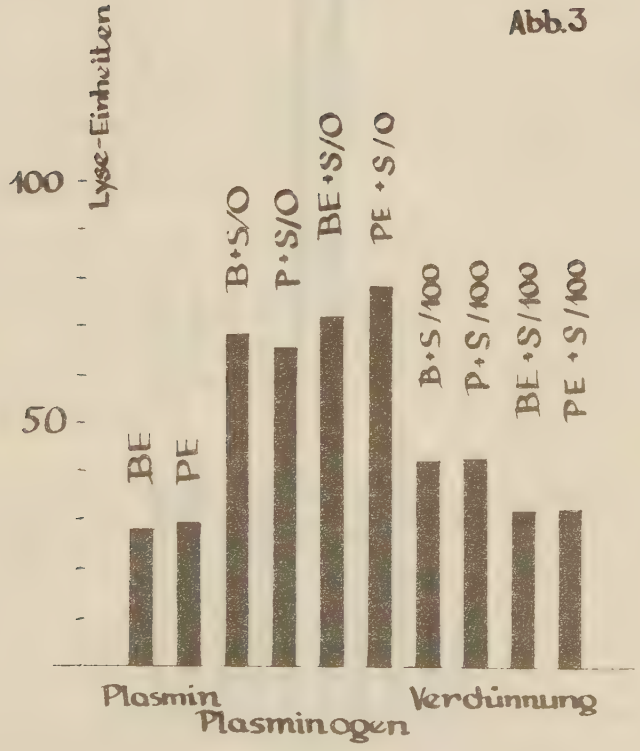


Abb. 3: Blasen- und Plasmadifferenzen

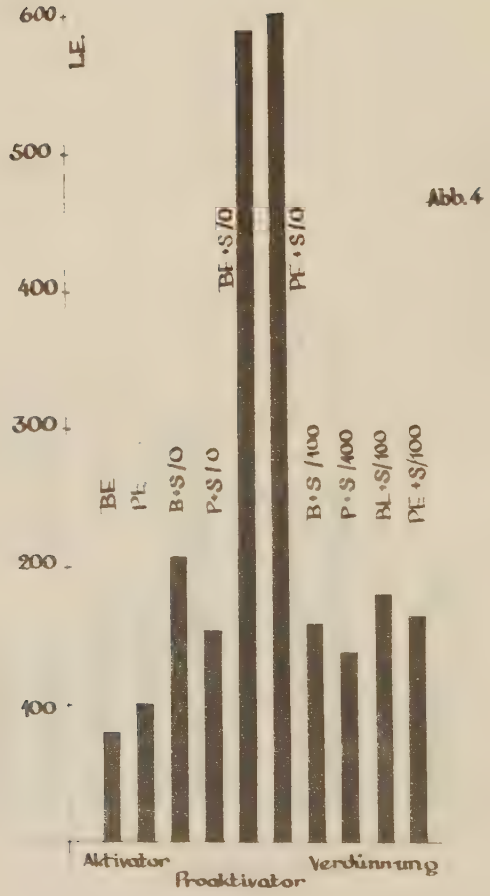


Abb. 4: Blasen- und Plasmadifferenzen

Inhibitoren

Wenn in diesem Zusammenhang noch von den Inhibitoren der Fibrinolyse gesprochen werden soll, so sind nur diejenigen gemeint, die sich mit der Methodik, die vom Verfasser anfangs erwähnt wurde, erfassen lassen. Das heißt mit anderen Worten, daß es sich um die Inhibitoren handelt, die durch Euglobulinfällung bzw. Verdünnung ausgeschaltet werden. Sie sind in Tabelle VI mit angegeben.

In unserem Testsystem ließ sich die Ausschaltung von Inhibitoren durch Euglobulinfällung beweisen, während durch die Verdünnung kein Antiplasminogen bzw. kein Antiproaktivator nachgewiesen werden konnte. Weitere Angaben über eventuell vorhandene Inhibitoren werden noch in der Diskussion erwähnt.

Abgesehen von kleinen Schwankungen werden die Verhältnisse zwischen Blasen. und Plasmaaktivität bei allen weiteren Betrachtungen (Geschlecht, Alterm Krankheitsgruppen) so beibehalten. Auch die Inhibitoren verhalten sich in der eben beschriebenen Weise konstant, daß bei den folgenden Ausführungen nicht nochmals auf sie eingegangen zu werden braucht.

Abweichungen der fibrinolytischen Aktivität der Blasenflüssigkeit und des Plasmas von den in Tabelle VI angegebenen Gesamtwerten bei den Geschlechtern, bei zwei Altersgruppen und bei den erwähnten Krankheitsgruppen.

Zunächst wurde eine tabellarische Gegenüberstellung der fibrinolytischen Aktivität innerhalb der Geschlechter, der zwei Altersgruppen (von denen die Gruppe a Versuchspersonen von 15 - 50 und die Gruppe b Versuchspersonen von 51 - 77 Jahren umfaßt) und der drei Krankheitsgruppen angefertigt. Tabelle VII, VIII, IX und X enthalten die Mittelwerte der jeweiligen Lysen in Fermentgruppen geordnet. (Weitere Angaben in den Tabellen gehören zu später angeführten Ergebnissen.) - In zwei weiteren Tabellen sind die unterschiedlichen Aktivitäten zwischen Blasenflüssigkeit und Plasma bei den Geschlechtern, bei zwei Altersgruppen und bei den Krankheitsgruppen mit den unterschiedlichen Aktivitäten, die zwischen Blasenflüssigkeit und Plasma bei der Gesamtauswertung (Tabelle VI) erzielt wurden, verglichen.
Über die Unterschiede der absoluten Werte läßt sich folgendes sagen:

Gegenüberstellung der Geschlechter

Ferment	Abkürzung	Zahl	Geschl.	Mittelw.	wl./ml.	stat.Si.
Plasmin	B	16	w	0		
		35	m	0		
	P	16	w	0		
		35	m	0		
	BE	15	w	32,8	+	nein
		28	m	26,0		
	PE	15	w	36,3	+	nein
		30	m	26,3		
Plasmirogen	B+S/0	16	w	71,1	+	nein
		35	m	67,7		
	P+S/0	16	w	69,0	+	nein
		35	m	65,2		
	BE+S/0	16	w	78,8	+	nein
		35	m	69,2		
	PE+S/0	16	w	87,4	+	nein
		35	m	75,1		
Verdünnung 1:100	B+S/100	16	w	47,6	+	nein
		35	m	41,0		
	P+S/100	16	w	44,9	+	nein
		35	m	42,5		
	BE+S/100	16	w	33,1	+	nein
		35	m	32,4		
	PE+S/100	16	w	33,6	+	nein
		35	m	32,6		
Aktivator	B	16	w	0		
		35	m	0		
	P	16	w	0		
		35	m	0		
	BE	5	w	140,0	+	ja?
		9	m	47,9		
	PE	7	w	143,0	+	ja?
		8	m	62,0		
Proaktivator	B+S/0	16	w	191,9		nein
		35	m	213,4	+	
	P+S/0	16	w	144,9		nein
		35	m	157,8	+	
	BE+S/0	16	w	589,4	+	nein
		35	m	588,7		
	PE+S/0	16	w	591,8		nein
		35	m	605,5	+	
Verdünnung 1:100	B+S/100	16	w	161,7	+	nein
		35	m	154,4		
	P+S/100	16	w	134,7		nein
		35	m	137,6	+	
	BE+S/100	16	w	169,0		nein
		35	m	182,2	+	
	PE+S/100	16	w	150,3		nein
		35	m	175,4	+	

TABELLE VII

Zeichenerklärung: Geschl. = Geschlecht, w=wl.= weiblich;
m=ml.= männlich;
wl./ml. = Bei welchem Geschlecht finden sich höhere Lysewerte?

Gegenüberstellung von zwei Altersgruppen

Ferment	Abkürzung	Zahl	A.G.	Mittelwert	a. / b.
Plasmin	B	21	a	0	
		30	b	0	
	P	21	a	0	
		30	b	0	
	BE	16	a	33,9	+
		27	b	25,1	
	PE	17	a	31,5	+
		28	b	28,5	
Plasminogen	B+S/0	21	a	68,0	
		30	b	69,3	(+)
	P+S/0	21	a	65,7	
		30	b	66,9	(+)
	BE+S/0	21	a	76,4	+
		30	b	69,3	
	PE+S/0	21	a	83,0	+
		30	b	76,2	
Verdünnung 1:100	B+S/100	21	a	43,1	)) =
		30	b	43,1	
	P+S/100	21	a	38,1	
		30	b	46,8	+
	BE+S/100	21	a	33,4	(+)
		30	b	32,0	
	PE+S/100	21	a	33,8	(+)
		30	b	32,3	
Aktivator	B	21	a	0	
		30	b	0	
	P	21	a	0	
		30	b	0	
	BE	6	a	101,0	++
		8	b	65,6	
	PE	7	a	117,7	++
		8	b	84,1	
Proaktivator	B+S/0	21	a	193,3	
		30	b	216,0	+
	P+S/0	21	a	129,1	
		30	b	171,4	++
	BE+S/0	21	a	577,7	
		30	b	596,8	+
	PE+S/0	21	a	594,9	
		30	b	605,6	+
Verdünnung 1:100	B+S/100	21	a	159,6	+
		30	b	154,6	
	P+S/100	21	a	138,4	+
		30	b	135,5	
	BE+S/100	21	a	188,8	+
		30	b	170,5	
	PE+S/100	21	a	164,3	
		30	b	169,8	+

TABELLE VIII

Zeichenerklärung: A.G. = Jeweilige Altersgruppe
a = Alter von 15 - 50 Jahren
b = Alter von 51 - 77 Jahren

Gegenüberstellung der drei Krankheitsgruppen

Ferment	Abkürzung	Zahl	Gr.	Mittelw.	I/II	s.S.	I/III	s.S.	II/III	s.S
Plasmin	B	14	I	0						
		15	II	0						
		15	III	0						
	P	14	I	0						
		15	II	0						
		15	III	0						
	BE	10	I	15,8						
		12	II	35,4	+	±		-	+	-
		14	III	23,6			+			
	PE	10	I	18,9						
		14	II	37,5	+	±		-	+	-
		15	III	23,6			+			
Plasminogen	B+S/0	14	I	70,0			+			
		15	II	72,3	+	-		-	+	-
		15	III	57,3						
	P+S/0	14	I	66,7			+			
		15	II	67,1	+	-		-	+	-
		15	III	62,3						
	BE+S/0	14	I	71,6	(+)	=	+			
		15	II	71,2		-		-	+	-
		15	III	64,6						
	PE+S/0	14	I	74,1						
		15	II	78,1	+	-		-	+	-
		15	III	76,0			+			
Verdünnung	B+S/100	14	I	32,3						
		15	II	47,9	+	x		-	+	-
		15	III	42,3			+			
	P+S/100	14	I	35,0						
		15	II	51,6	+	-		-	+	-
		15	III	40,5			+			
	BE+S/100	14	I	31,4			+			
		15	II	38,1	+	-		-	+	-
		15	III	28,7						
	PE+S/100	14	I	32,5			+			
		15	II	37,1	+	-		-	+	-
		15	III	30,5						

TABELLE IX

Zeichenerklärung:

I = Permeabilitätsstörungen
II = Gerinnungsstörungen
III = Marcumar-Therapie
I/II = Ist die Gruppe I oder II ein größerer Lysewert? usw.
s.S. = Läßt sich die Differenz statistisch sichern? ja = ±; nein = -; x = liegt an der Grenze zwischen statistisch gesichert und nicht gesichert.

Gegenüberstellung der drei Krankheitsgruppen

Ferment	Abkürzung	Zahl	Gr.	Mittelw.	I/II	s.S.	I/III	s.S.	II/III	s.S.
Aktivator	B	14	I	0						
		15	II	0						
		15	III	0						
	P	14	I	0						
		15	II	0						
		15	III	0						
	BE	--	I	0						
		6	II	72,2	+	± ?		± ?		-
		6	III	85,8			+		+	
	PE	--	I	0						
		8	II	82,8	+	± ?		± ?		-
		5	III	112,0			+		+	
Proaktivator	B+S/0	14	I	192,2						
		15	II	192,7	= (+)	-		-		-
		15	III	221,1			+		+	
	P+S/0	14	I	143,9	(+) =					
		15	II	143,4		-		-		-
		15	III	160,5			+		+	
	BE+S/0	14	I	564,2						
		15	II	597,3	+	-		-	(+) =	-
		15	III	596,8			+			
	PE+S/0	14	I	601,4	+					
		15	II	583,3		-		-		-
		15	III	615,2			+		+	
Verdünnung 1:100	B+S/100	14	I	144,1						
		15	II	158,4	+	-		-	+	-
		15	III	154,1			+			
	P+S/100	14	I	119,5						
		15	II	140,1	+	-		-	+	-
		15	III	134,6			+			
	BE+S/100	14	I	158,1						
		15	II	176,4	+	-		-		-
		15	III	189,1			+		+	
	PE+S/100	14	I	162,3						
		15	II	168,9	+	-		-		-
		15	III	174,3			+		+	

TABELLE X

Auswertung der Differenz zwischen Blasenflüssigkeit und Plasma für die Geschlechter und zwei Altersgruppen. Sie wird verglichen mit der Blasen-Plasma-Differenz, die bei der Gesamtauswertung erzielt wurde.

Ferment	Abkürzung	weibl Bl	weibl Pl	männl Bl	männl Pl	AG. a Bl	AG. a Pl	AG. b Bl	AG. b Pl	Gesamt Bl	Gesamt Pl
Plasmin	B, P										
	BE, PE		+		(+)	+			+		+
Plasminogen	B+S/0, P+S/0	+		+		+		+		+	
	BE+S/0, PE+S/0		+		+		+		+		+
Verdünnung	B und P+S/100	+			+	+			+	=	
	BE und PE+S/100		(+)		(+)		(+)		(+)		(+)
Aktivator	B, P										
	BE, PE		+		+		+		+		+
Proaktivator	B+S/0, P+S/0	+		+		+		+		+	
	BE+S/0, PE+S/0		+		+		+		+		+
Verdünnung	B und P+S/100	+		+		+		+		+	
	BE und PE+S/100	+		+		+		(+)		+	

TABELLE XI

(In Ergänzung zu Tabelle VII und VIII)

AG = Altersgruppe; Bl = Blasenflüssigkeit; Pl = Plasma

Auswertung der Differenz zwischen Blasenflüssigkeit und Plasma für die drei Krankheitsgruppen und Vergleich mit der Gesamtauswertung.

Ferment	Abkürzung	Gr. I Bl	Gr. I Pl	Gr. II Bl	Gr. II Pl	Gr. III Bl	Gr. III Pl	Gesamt Bl	Gesamt Pl
Plasmin	B, P								
	BE, PE		+		+	=			+
Plasminogen	B+S/0, P+S/0	+		+			+	+	
	BE+S/0, PE+S/0		+		+		+		+
Verdünnung	B und P+S/100		+		+	+		=	
	BE und PE+S/100		+	+			+		(+)
Aktivator	B, P								
	BE, PE				+		+		+
Proaktivator	B+S/0, P+S/0	+		+		+		+	
	BE+S/0, PE+S/0		+	+			+		+
Verdünnung	B und P+S/100	+		+		+		+	
	BE und PE+S/100		+	+		+		+	

TABELLE XII

(In Ergänzung zu Tabelle IX und X)

Abkürzungen:

Gr. I, II, III = erwähnte Krankheitsgruppen.
Das Zeichen + zeigt an, ob die höhere Lyse im Plasma oder in der Blase gefunden wurde; (+) bedeutet, daß ein geringer Unterschied vorliegt, = heißt absolute Gleichheit.

Geschlecht

Bei den Geschlechtern ist die Verteilung der fibrinolytischen Aktivität auf Blase und Plasma denen der Gesamtauswertung gleich. Nur bei der Sensibilisierung der Plasminogenbestimmung durch Verdünnung findet man in der Blasenflüssigkeit (B+S/100) die höhere Aktivität in der weiblichen und bei der Plasmaflüssigkeit (P+S/100) in der männlichen Versuchsreihe; bei der Gesamtauswertung findet man gleiche Aktivitäten in der Blase und im Plasma. Die Abweichungen nach der Seite der Blase oder des Plasmas sind jedoch so gering, daß man diesem Befund keine besondere Bedeutung beizumessen braucht.

Alter

Für Plasmin findet sich die höhere Aktivität bei der jüngeren Altersgruppe in der Blase, während im höheren Alter die größere Plasminaktivität im Plasma liegt und damit der Hauptlokalisation bei der Gesamtauswertung gleicht. Bei der Plasminogenverdünnungsreihe (B und P+S/100) zeigt sich ebenfalls eine erhöhte Blasenaktivität bei der jüngeren Gruppe, die ältere Gruppe hat die höhere Aktivität im Plasma. Bei der Gesamtauswertung findet man gleiche Werte in Blase und Plasma.

Gruppe I

Bei der Krankheitsgruppe I zeigen sich geringfügige Verschiebungen der Blase-Plasma-Relation im Gegensatz zum Gesamtmittelwert für Blase und Plasma. In der Plasminogenverdünnungsreihe findet man statt gleicher Lysewerte ein Überwiegen des Plasmawertes (P+S/100) und bei der Proaktivatorverdünnungsreihe überwiegt statt des Blaseneuglobulinwertes der Plasmaeuglobulinwert (PE+S/100).

Gruppe II

In der Gruppe II mit Gerinnungsstörungen findet man nicht wie bei der Gesamtauswertung gleiche Werte in der Plasminogenverdünnungsreihe, sondern eine Vermehrung des Plasmawertes (P+S/100). Bedeutender ist aber der höhere Proaktivatorwert in der Blaseneuglobulinfraktion (BE+S/0), gegenüber der Plasmaeuglobulinfraktion, wie es in den anderen Gruppen (I und III) der Fall ist.

Gruppe III

In der Gruppe III ist die Plasminkonzentration in der Blase und im Plasma gleich, sie weicht also von dem normalerweise im Plasma erhöhten Wert ab. Die erhöhte Plasminogenkonzentration bei der mit SK inkubierten Blasen- bzw. Plasmaflüssigkeit fällt statt der Blase dem Plasma zu und statt einer Wertgleichheit in der Plasminogenverdünnungsreihe für Blasen- und Plasmaflüssigkeit findet man ein Überwiegen in der Blase (B+S/100).

Ergebnisse beim Vergleich der fibrinolytischen Aktivität zwischen den Geschlechtern

Bei der Gegenüberstellung der fibrinolytischen Aktivität zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht findet sich bei Plasmin und Plasminogen bei den weiblichen Versuchspersonen die erhöhte fibrinolytische Aktivität (vergleiche hierzu Tabelle VII). Auch nach Verdünnung der Plasminogenreihe zeigen sich beim weiblichen Geschlecht die höheren Lysewerte.

Beim Aktivator zeigen die weiblichen Versuchspersonen zweifellos einen statistisch gesicherten höheren Lysewert. Doch sind diese Werte sehr kritisch zu betrachten, da man es hier nicht mit einer normalen Verteilung zu tun hat, denn nur hin und wieder weist ein Versuch eine Lyse im Bereich der Euglobulinfraktion ohne Zusatz von Streptokinase (BE, PE) auf. Dagegen überwiegen beim Proaktivator die Lysewerte der männlichen Versuchspersonen mit Ausnahme des bei beiden Geschlechtern ungefähr gleichen Euglobulinwertes der Blase (BE+S/0). Bei der Verdünnungsreihe des Proaktivators zeigt sich ebenfalls die höhere Aktivität auf männlicher Seite mit Ausnahme der mit SK inkubierten Blasenflüssigkeit (B+S/100).
Abbildungen 5 und 6 geben nochmals einen Überblick über das Gesagte.

Altersabhängigkeit der Fibrinolyse

Um die Altersabhängigkeit der Fibrinolyse zu ermitteln, wurden die Versuchspersonen willkürlich in zwei Gruppen aufgeteilt, von denen die Gruppe a die Jahre von 15 bis 50 und die Gruppe b die Jahre von 51 bis 77 umfaßt. Diese Aufteilung liegt nahe, da das Durchschnittsalter der Versuchspersonen ungefähr 51 Jahre beträgt. Tabelle VIII und die Abbildungen 7 und 8 veranschaulichen die folgenden Betrachtungen.

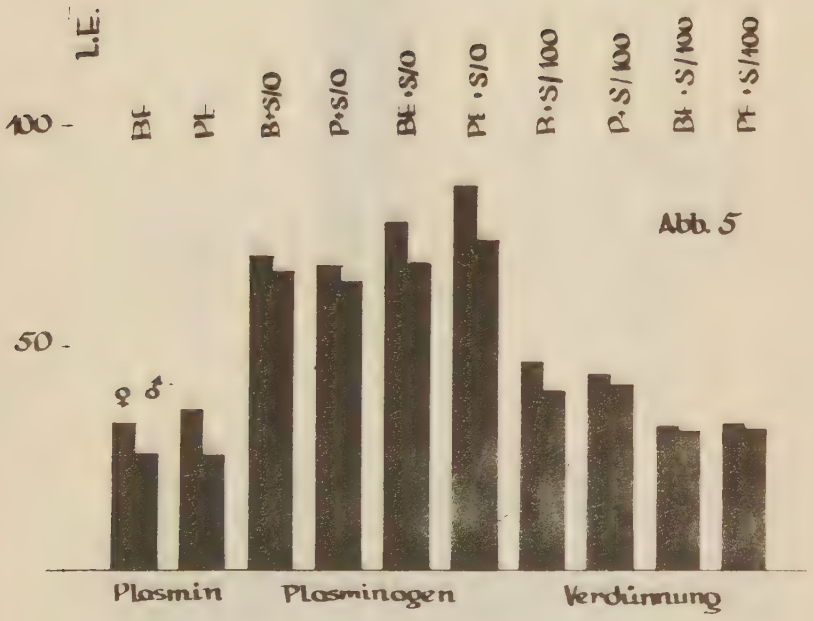


Abb. 5: Unterschiedliche fibrinolytische Aktivität bei den Geschlechtern

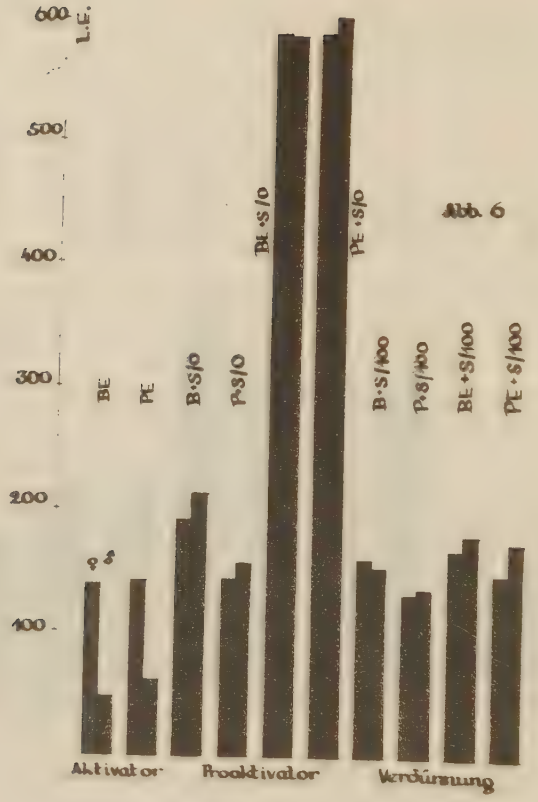


Abb. 6: Unterschiedliche fibrinolytische Aktivität bei den Geschlechtern

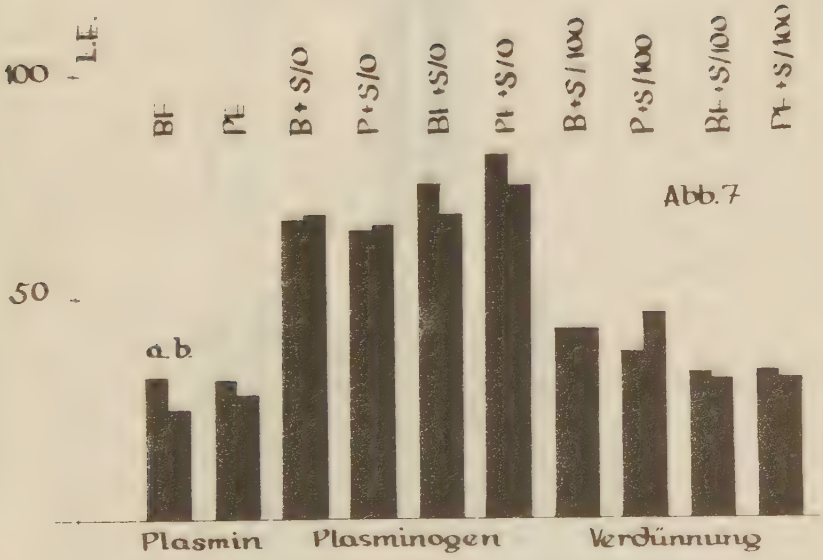


Abb. 7: Fibrinolyse und Altersabhängigkeit

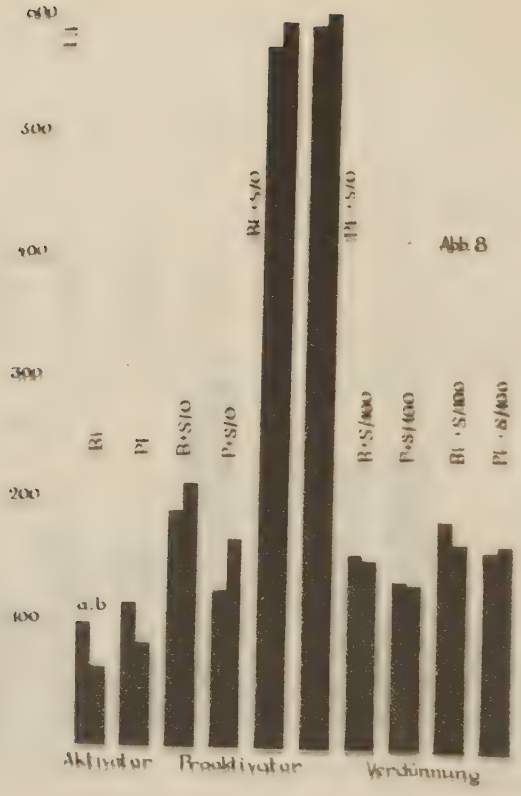


Abb. 8: Fibrinolyse und Altersabhängigkeit

Zu den absoluten Mittelwerten läßt sich sagen, daß für Plasmin (BE, PE) ein Überwiegen der Fibrinolyse in der Gruppe a gefunden wird. Beim Plasminogen zeigten sich ungefähr gleiche Aktivitäten für die mit SK inkubierte Blasen- und Plasmaflüssigkeit (B+S/0 und P+S/0), während in der Euglobulinfraktion der mit SK inkubierten Blasen- und Plasmaflüssigkeit die Gruppe a überwog. Gleiche Aktivitäten beobachtet man auch bei der Verdünnungsreihe des Plasminogens, wobei nur die Verdünnung des mit SK inkubierten Plasmas (P+S/100) einen größeren Fibrinolysewert in der Gruppe b erkennen läßt.

Für den Aktivator fand man einen statistisch gesicherten höheren Lysewert in der Gruppe a, jedoch ist seine Bedeutung wiederum recht fraglich, da in diesem Bereich nur sehr vereinzelt (Anzahl siehe aus Tabelle VIII) eine sichtbare Fibrinolyse auftrat und somit keine normale Verteilung der Werte gewährleistet ist. Der Proaktivator bietet dagegen höhere fibrinolytische Werte in der Gruppe b. Bei dem mit SK inkubierten Plasma (P+S/0) ist sogar der Mehrwert in der Gruppe b erheblich. Die Verdünnung des Proaktivators fällt wieder zugunsten der jüngeren Altersgruppe aus, mit Ausnahme des Plasmaeuglobulinwertes (PE+S/100).

Stellt man die Fibrinolysewerte aus Tabelle Va und Vb in Abhängigkeit vom Alter graphisch dar, indem man das Alter als Abszisse und die Lysewerte als Ordinate aufzeichnet, so findet man keinerlei Beziehung zwischen Alter und fibrinolytische Aktivität, die Werte streuen willkürlich.

Ergebnisse beim Vergleich der fibrinolytischen Aktivität innerhalb der Krankheitsgruppen

Der Vergleich der Lysewerte bei den drei erwähnten Krankheitsgruppen, wie in Tabelle IX und X auf Seite 70 und 71 veranschaulicht, ließ kaum einen statistisch gesicherten Unterschied objektivieren. Sowohl in der Blase als auch im Plasma fand man fibrinolytische Aktivitäten verteilt, deren genauere Anordnung bereits beschrieben wurde.

Da es auch bei den Permeabilitätsstörungen, wie wir bereits gehört haben, zu keiner wesentlichen Veränderung in der Gewebe- und Plasmafibrinolyse kam, wird wohl durch eine gestörte Kapillarpermeabilität kein direkter Einfluß auf das Fibrinolysesystem ausgeübt.

Jedoch fand man bei der Aktivatorbestimmung in der Gruppe I keinerlei fibrinolytische Aktivität, während es bei den anderen zwei Gruppen (II und III) wenigstens hin und wieder zu einer Lyse auf dem 1 %igen Fibrinplatten kam.

Zu dem nun Folgenden gehören zum besseren Verständnis die Abbildungen 9 und 10, auf denen die Aktivität der fibrinolytischen Fermente innerhalb der drei Krankheitsgruppen verglichen worden ist.

Vergleich der Gruppe I mit der Gruppe II

Ein Vergleich zwischen Permeabilitätsstörungen (Gruppe I) und Gerinnungsstörungen (Gruppe II) zeigt ein Überwiegen der fibrinolytischen Aktivität fast ausschließlich bei den Gerinnungsstörungen. Wenige Fermentaktivitäten sind in beiden Gruppen gleich verteilt (vergl. Tab. IX und X) und nur beim Proaktivator findet sich ein Wert (PE+S/0), der in der Gruppe I die erhöhte Aktivität gegenüber der Gruppe II aufweist. Eine statistische Sicherung dieser Ergebnisse liegt bis auf die Differenzen der Plasminwerte und den fraglichen Werten für den Aktivator nicht vor.

Vergleich der Gruppe I mit der Gruppe III

Eine Differenzierung zwischen Gruppe I und Gruppe III (Versuchspersonen, die mit Marcumar behandelt wurden) zeigt die höhere fibrinolytische Aktivität für Plasmin, Aktivator, Proaktivator und Proaktivatorverdünnung ausschließlich auf die Gruppe III verlagert. Bei der Bestimmung des Plasminogens sind die Lysewerte der Blasenflüssigkeit (B+S/0), des Plasmas (P+S/0) und der Blaseneuglobulinfraktion (BE+S/0) nach der Seite der Gruppe I verschoben. Ebenso findet sich in der Gruppe I die höhere fibrinolytische Aktivität für die Euglobulinwerte (BE+S/100 und PE+S/100) der Plasminogenverdünnungsreihe.

Vergleich der Gruppe II mit der Gruppe III

Beim Vergleich der Gruppe II mit der Gruppe III fallen für Plasmin, Plasminogen und dessen Verdünnungsreihe die höheren Fibrinolysewerte ohne Ausnahme der Gruppe II zu, während für den Aktivator, den Proaktivator und dessen Verdünnungsreihe mit Ausnahme der Werte für Blase (B+S/100) und Plasma (P+S/100) die erhöhte Aktivität der Fibrinolyse der Gruppe III zukommt.

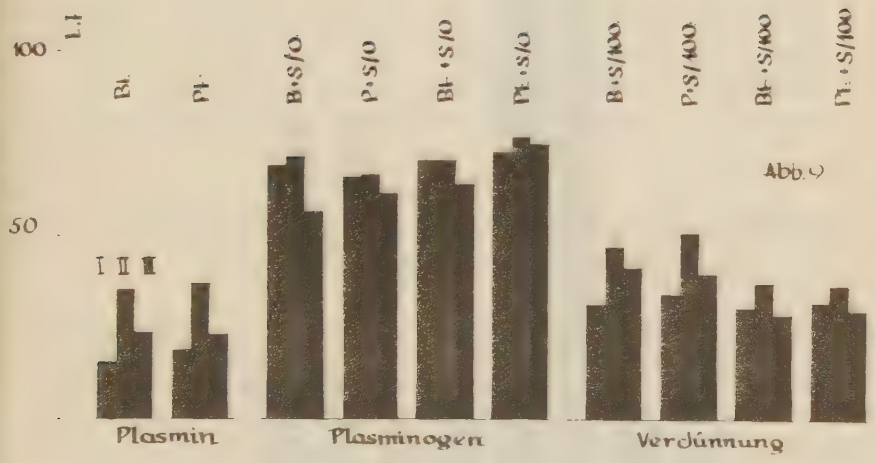


Abb. 9: Vergleich der fibrinolytischen Aktivität innerhalb der drei Krankheitsgruppen (I, II, III)

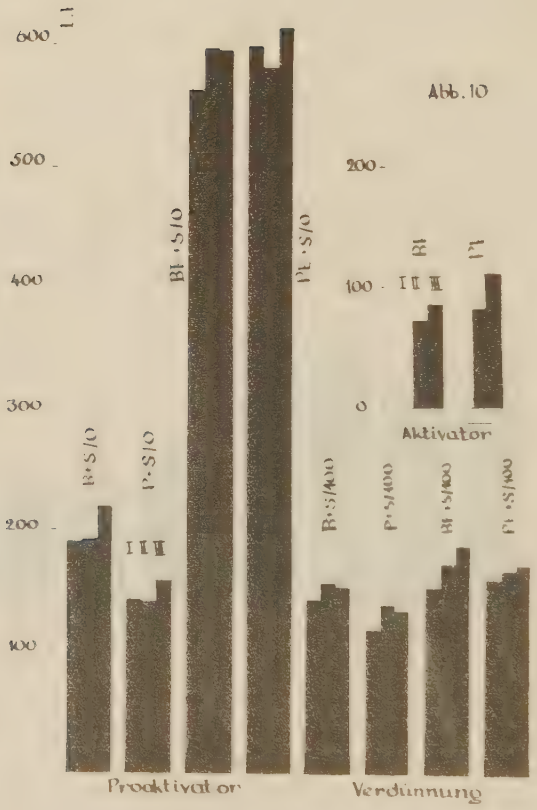


Abb. 10: Vergleich der Lysewerte innerhalb der drei Krankheitsgruppen (I, II, III)

Verteilung der Maximal- und Minimalwerte auf die einzelnen Krankheitsgruppen

In Tabelle XIII ist angegeben, in welche der drei Krankheitsgruppen die Maximal-, Mittel- und Minimalwerte der Fibrinolyse fallen. Man kann als Ergebnis ablesen, daß die Maximalwerte eindeutig auf die Gruppe II und III konzentriert sind. Genauer gesagt, zeigt sich im Plasminogen-Plasmin-System die höchste fibrinolytische Aktivität ausschließlich in der Gruppe II, während im Proaktivator-Aktivator-System die Gruppe III mit der stärksten fibrinolytischen Aktivität überwiegt.

Die Minimalwerte der Fibrinolyse liegen hauptsächlich bei der Gruppe I und nur für Plasminogen bei der Gruppe III. Damit steht die Gruppe I (mit Ausnahme des Plasminogenspiegels, der in der Gruppe III am kleinsten ist) in ihrer fibrinolytischen Aktivität hinter den anderen beiden Gruppen zurück.

Vergleich der Mittelwerte von der Gesamtversuchsreihe mit denen der einzelnen Krankheitsgruppen

In Tabelle XIV sind die einzelnen Gruppen (I, II und III) mit den Mittelwerten aus der gesamten Versuchsreihe (G), wie sie in Tabelle VI stehen, verglichen worden. Man stellt für die Gruppe I wiederum die niedrigeren fibrinolytischen Werte gegenüber der Gesamtversuchsreihe fest. Bei der Gruppe II fielen die höheren Plasmin- und Plasminogenwerte auf, während die Gruppe III die höheren Fermentaktivitäten im Aktivator-Proaktivator-System aufweist. Die gleichen Verhältnisse der Krankheitsgruppen zu den Fermentsystemen sind nochmals in der Tabelle XV veranschaulicht, hier hat man die prozentualen Abweichungen von den Gesamtmittelwerten aus Tabelle VI nach oben (+) oder nach unten (-) eingetragen. Das Ergebnis gleicht dem über Tabelle XIV Gesagten.

Zusammenfassung innerhalb der Krankheitsgruppen

Ferment	Abkürzung	Maximalwert I	II	III	Mittelwert I	II	III	Minimalwert I	II	III
Plasmin	B									
	P									
	BE		x				x	x		
	PE		x				x	x		
Plasminogen	B+S/0		x		x					x
	P+S/0		x		x					x
	BE+S/0	(x)				(x)				x
	PE+S/0		x				x	x		
Verdünnung	B+S/100		x				x	x		
	P+S/100		x				x	x		
	BE+S/100		x		x					x
	PE+S/100		x		x					x
Aktivator	B									
	P									
	BE			(x)?					(x)?	
	PE			(x)?					(x)?	
Proaktivator	B+S/0			x		(x)		(x)		
	P+S/0			x	(x)				(x)	
	BE+S/0		(x)				(x)	x		
	PE+S/0			x	x				x	
Verdünnung	B+S/100		x				x	x		
	P+S/100		x				x	x		
	BE+S/100			x		x		x		
	PE+S/100			x		x		x		

TABELLE XIII

In dieser Tabelle ist angegeben, in welche der drei Krankheitsgruppen der Maximal-, Mittel- oder Minimalwert fällt.

Abkürzungen:
x = höhere Lysewerte
(x) = fast gleichhohe Lysewerte
(x)? = Hier gibt es nur zwei Werte, da die Gruppe I in diesem Punkt keine Lyse aufweist.

Vergleich der Mittelwerte von Tabelle VI (Gesamtversuche zusammengefaßt) mit denen der einzelnen Krankheitsgruppen

Ferment	Abkürzung	Mittelwerte G	I	G	II	G	III
Plasmin	B						
	P						
	BE	+			+	+	
	PE	+			+	+	
Plasminogen	B+S/0		+		+	+	
	P+S/0	==			(+)	+	
	BE+S/0	(+)		(+)		+	
	PE+S/0	+		(+)		+	
Verdünnung	B+S/100	+			+	+	
	P+S/100	+			+	+	
	BE+S/100	(+)			+	+	
	PE+S/100	==			+	+	
Aktivator	B						
	P						
	BE	---		+			+
	PE	---		+			+
Proaktivator	B+S/0	+		+			+
	P+S/0	+		+			+
	BE+S/0	+			+		+
	PE+S/0	==		+			+
Verdünnung	B+S/100	+			+	+	
	P+S/100	+			+	+	
	BE+S/100	+		+			+
	PE+S/100	+			+		+

TABELLE XIV

Zeichenerklärung:

+ = Bezeichnung des höheren Mittelwertes beim Vergleich
(+) = Kaum unterschiedliche Mittelwerte
== = Gleiche Mittelwerte
G = Gesamtversuchsreihe (Tabelle VI)

Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der drei Krankheitsgruppen von denen, die in Tabelle VI errechnet wurden.

Ferment	Abkürzung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Plasmin	B			
	P			
	BE	- 44,4 %	+ 24,7 %	- 16,9 %
	PE	- 36,0 %	+ 26,7 %	- 20,3 %
Plasminogen	B+S/0	+ 1,7 %	+ 5,1 %	- 16,7 %
	P+S/0	+ 0,5 %	+ 1,1 %	- 6,2 %
	BE+S/0	- 0,8 %	- 1,4 %	- 10,5 %
	PE+S/0	- 6,2 %	- 1,2 %	- 3,8 %
Verdünnung	B+S/100	- 25,1 %	+ 11,1 %	- 1,9 %
	P+S/100	- 19,0 %	+ 19,4 %	- 6,2 %
	BE+S/100	- 3,7 %	+ 17,0 %	- 12,0 %
	PE+S/100	- 1,3 %	+ 12,7 %	- 7,3 %
Aktivator	B			
	P			
	BE	-----	- 10,7 %	+ 6,2 %
	PE	-----	- 19,1 %	+ 12,2 %
Proaktivator	B+S/0	- 7,1 %	- 6,8 %	+ 6,9 %
	P+S/0	- 6,5 %	- 6,8 %	+ 4,3 %
	BE+S/0	- 4,2 %	+ 1,4 %	+ 1,3 %
	PE+S/0	+ 0,0 %	- 3,0 %	+ 2,3 %
Verdünnung	B+S/100	- 8,1 %	+ 1,1 %	- 1,7 %
	P+S/100	- 12,6 %	+ 2,5 %	- 1,6 %
	BE+S/100	- 11,8 %	- 0,9 %	+ 6,2 %
	PE+S/100	- 3,2 %	+ 0,8 %	+ 4,0 %

TABELLE XV

Zeichenerklärung:

- = Abweichung vom Mittelwert aus Tabelle VI nach unten

+ = Abweichung vom Mittelwert aus Tabelle VI nach oben

D I S K U S S I O N

Wie erklärt sich der Lysewert bei Zusatz von reiner Streptokinase zu den 1 %igen Fibrinplatten?

Wie wir bereits angeführt haben, ist Streptokinase nicht in der Lage, das fibrinolytische System des Rinderserums zu aktivieren, weil im Rinderblut kein Proaktivator vorhanden ist. Die Lyse auf der Fibrinplatte spricht jedoch dafür, daß durch Streptokinase ein Aktivierungsprozeß ausgelöst werden muß. Wie man weiß, wirkt die Streptokinase nicht proteolytisch und sie kann auch durch kein proteolytisches Ferment verunreinigt sein, da es sonst ebenfalls auf den erhitzten Platten zu einer Lyse gekommen wäre. Die Erklärung für eine Lyse auf den 1 %igen Fibrinplatten ist in einer Verunreinigung der Fibrinogenchargen mit einem Komplex zu suchen, der der Wirkung des Proaktivators beim Menschen entspricht.

Warum kommt es beim Zusatz von Blasenflüssigkeit oder Plasma auf den Fibrinplatten zu keiner Lyse?

Einerseits läßt sich daraus ersehen, daß gar keine aktiven fibrinolytischen Fermente (Plasmin und Aktivator) im Blut und Gewebesaft vorliegen, man könnte also vermuten, daß nur die inaktiven Vorstufen (Plasminogen und Proaktivator) im Blut und in der Cantharidenblasenflüssigkeit anwesend sind. Andererseits muß man jedoch annehmen, daß zwar für kurze Zeit aktive fibrinolytische Fermente im Blut und im Gewebesaft entstehen, aber durch ein Überwiegen der Inhibitoren werden diese aktiven Substanzen (Plasmin und Aktivator) sofort wieder abgebunden, daß sie gar nicht erst zur Wirkung gelangen.

Einen Beweis dafür, daß die Blasenflüssigkeit und das Plasma reichlich Inhibitoren enthalten und diese sogar bei Zusatz von Blasenflüssigkeit und Plasma zu den Fibrinplatten in den Fibrinboden diffundieren, liefert uns das auf Seite angeführte Beispiel, bei welchem nach Spontanlyse des Fibrinbodens die Stellen, an denen Plasma und Blasenflüssigkeit mit dem Fibrinboden in Berührung gekommen sind und deren Umgebung, in welche die Hemmstoffe diffundiert sind, am längsten den fibrinolytisch wirkenden Fermenten Widerstand geleistet haben.

Warum entsteht bei Zusatz von Blasen- bzw. Plasmaeuglobulin zu den Fibrinplatten eine Lyse?

Die Ursache hierfür ist ganz allgemein in einer Abtrennung von Inhibitoren durch die Euglobulinfällung zu suchen. In der Euglobulinfraktion kommt somit die fibrinolytische Aktivität des Plasmins und des Aktivators, soweit diese vorhanden sind, zur Wirkung. Daß es sich in allen Fällen (das betrifft besonders den Aktivator) zu einer Lyse gekommen ist, läßt daran denken, daß im Blutplasma oder in der Blasenflüssigkeit oftmals gar keine aktive Form des fibrinolytischen Fermentes, die von Inhibitoren im Gleichgewicht gehalten wurde, vorgelegen hat und eine inaktive Vorstufe (Plasminogen, Proaktivator) kann selbstverständlich nicht durch Inhibitorenbeseitigung zur Aktivierung gelangen, denn hierzu wären eigene Aktivatoren nötig gewesen, die durch Euglobulinfällung nicht hergeschafft werden können.

Andererseits muß aber besonders im Hinblick auf den Aktivator bei manchen Patienten eine gewisse Reaktionslage des erkrankten Organismus zu einer Bildung von fibrinolytischem Ferment geführt haben, das vermehrt im Blut bzw. der Blasenflüssigkeit entsteht und durch Euglobulinfällung zur Wirkung kommt, während sonst nur die inaktive Vorstufe des Fermentes (Plasminogen, Proaktivator) im Blutplasma bzw. der Blasenflüssigkeit vorliegt.

Differenzen zwischen der fibrinolytischen Aktivität im Plasma und in der Blasenflüssigkeit bei Auswertung aller Versuche.

Geringerer Inhibitorengehalt in der Blasenflüssigkeit.

Beim Plasmin, Aktivator, Plasminogen (unverdünnt) und Proaktivator (unverdünnt) liegen die höheren Lysewerte in der Euglobulinfraktion auf der Seite des Plasmas (s. Tab. VI), während bei der mit Streptokinase inkubierten Blasenflüssigkeit und bei dem mit Streptokinase inkubierten Plasma, welche zur Plasminogen- und Proaktivatorbestimmung dienten, die höheren Lysewerte bei der Blasenflüssigkeit gefunden werden. Das spricht dafür, daß die Blasenflüssigkeit gegenüber dem Plasma weniger Inhibitoren enthält. Somit überwiegt bei nicht ausgeschalteter Inhibitorenwirkung die fibrinolytische Aktivität der Blase, bei ausgeschalteter Inhibitorenwirkung die des Plasmas.

Mit anderen Worten heißt das, daß die höhere Plasminogen- und Proaktivatoraktivität in der Plasmaflüssigkeit gegenüber der Blasenflüssigkeit durch vermehrt vorhandene Inhibitoren nicht so zur Wirkung gelangen kann, wie es bei der Euglobulinfraktion nach Ausschaltung der Inhibitoren der Fall ist.

Es sind in der Blase und im Plasma Inhibitoren vorhanden.

Die höheren Lysewerte in der Euglobulinfraktion gegenüber der Blasen- und Plasmaflüssigkeit sowohl beim Plasminogen (unverdünnt) als auch beim Proaktivator (unverdünnt und verdünnt) sprechen für das Vorhandensein von Hemmstoffen in der Blasenflüssigkeit und im Plasma, die sich durch Euglobulinfällung ausschalten lassen.

Gegen Plasminogen gerichteter Inhibitor.

Die beschriebene Änderung der Relation zwischen Blasenflüssigkeit bzw. Plasma und Blasen- bzw. Plasmaeuglobulinfraktion bei der Bestimmung des Plasminogens in dem unverdünnten und verdünnten Ansatz läßt an weitere Inhibitoren denken, die im mit SK inkubierten Plasma und in der mit SK inkubierten Blasenflüssigkeit enthalten sind und durch Verdünnung ausgeschaltet werden können.

Wie ist der statistisch gesicherte höhere Proaktivatorwert in der Blase zu erklären?

Der beim Proaktivator statistisch gesicherte höhere Lysewert bei der Blasenflüssigkeit im Gegensatz zum Plasma läßt vermuten, daß die Blase nicht nur weniger Inhibitoren besitzt, sondern daß der Proaktivator sogar im Gewebe gebildet oder gespeichert wird.

Vielleicht potenziert aber auch eine im Gewebe vorhandene Substanz die Wirkung der Streptokinase und führt zu diesen hohen Proaktivatorwerten in der Blasenflüssigkeit, vorausgesetzt daß genügend Proaktivator vorhanden ist.

Eine erschwerte Diffusion von Inhibitoren aus dem Blut ins Gewebe könnte ebenfalls für diese erhöhte fibrinolytische Wirkung in der Blase verantwortlich gemacht werden. Das würde auch die geringere Inhibitorenkonzentration in der Blase erklären. ASTRUP schreibt ganz allgemein einem Bluteiweiß die Inaktivierung einer aktiven Substanz im Organismus zu. Wenn zu diesen Bluteiweißen auch die

Hemmstoffe der Fibrinolyse zählen, so müssen sie erst ins Gewebe gelangen und wenn der Übertritt erschwert ist (besonders große Eiweißmoleküle), kommt es in der Blase zu einer längeren und ausgeprägten Wirkung der aktiven fibrinolytischen Fermente und damit erscheint hier die höhere lytische Aktivität. Diese Theorie läßt sich jedoch nicht aufrecht erhalten, denn bei den Permeabilitätsstörungen der Gruppe I (Lebercirrhose, Nephrose u.a.) im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit für Eiweiße des Blutes sind die Lysewerte zur Bestimmung des Proaktivators ebenfalls in der Blase um die gleiche Differenz höher als im Plasma, obwohl durch die erleichterte Diffusion der Inhibitorensubstanz der Lysewert der Blase gesenkt und damit dem Plasmawert mehr angeglichen sein müßte.

Es steht also die Behauptung einer erschwerten Diffusion im Widerspruch mit den Ergebnissen bei Permeabilitätsstörungen.

Warum kommt es in der Euglobulinfraktion zur Bestimmung des Proaktivators zu so hohen Lysewerten?

Bei einer solchen Aktivitätssteigerung durch die Euglobulinfällung muß an die Ausschaltung eines spezifischen Hemmfaktors im Aktivierungsprozeß der Fibrinolyse gedacht werden. Es handelt sich hier vielleicht um die Antistreptokinase.

Wenn bei Zugabe von größeren Mengen Streptokinase zur Blasenflüssigkeit oder zum Plasma sich eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität auf den 1 %igen Fibrinplatten zur Bestimmung des Proaktivators erzielen ließe, so wäre der Beweis erbracht, daß es sich um eine Antistreptokinase handelt, die durch höhere Streptokinasegaben überspielt worden ist. Es wäre dann auch bewiesen, daß die Antistreptokinase sich durch Euglobulinfällung ausschalten läßt.

Allgemeine Gesichtspunkte über Fibrinolyse bei verschiedenem Alter, verschiedenem Geschlecht und unterschiedlichen Krankheitsgruppen.

Alter und Fibrinolyse

Eine Fibrinolyseänderung in Abhängigkeit vom Alter ließ sich bei den Versuchspersonen zwischen 15 und 77 Jahren nicht sichern. Die willkürliche Einteilung in zwei Altersgruppen zeigte eine geringere fibrinolytische Aktivität für Plasmin und Aktivator in der älteren

Gruppe; diese geringere Aktivität kann man mit einer gesteigerten Neigung zur Thrombose mit zunehmendem Alter in Verbindung bringen. Die vermehrten Vorstufen (Proaktivator, Plasminogen), die man in der älteren Gruppe findet, lassen sich nicht mehr zur Aktivität bringen. Vielleicht mangelt es an einer spezifischen, aktivierenden Substanz mit zunehmendem Alter.

Geschlecht und Fibrinolyse

Die geringen Differenzen der Fibrinolysewerte bei den einzelnen Geschlechtern sind sicher auf geschlechtsspezifische Faktoren zurückzuführen. Größere Differenzen, die zur Aufschlüsselung eines solchen Faktors herangezogen werden könnten, lassen sich jedoch nicht nachweisen.

Fibrinolyse und Krankheitsgruppen

Die geringere fibrinolytische Aktivität der Gruppe I (Lebercirrhose, nephrotisches Syndrom) gegenüber der Gruppe II und III geht möglicherweise auf die gestörten Eiweißverhältnisse zurück. Es werden nicht mehr genügend spezifische Eiweiße (fibrinolytische Fermente) gebildet. Das kann auch der Grund für das Fehlen der Aktivatorwerte in der Gruppe I sein.

Die höheren Werte der Fibrinolyse in der Gruppe II (Gerinnungsstörungen durch Hämophilie und Thrombopenie bzw. Thrombasthenie) und III (Thrombembolische Erkrankungen mit Marcumartherapie) sind demnach mit dem Vorhandensein eines normalen Eiweißgehaltes verbunden. – Es läßt sich natürlich auch mit der Grundkrankheit eine erhöhte fibrinolytische Aktivität erklären, denn man weiß beispielsweise, daß bei thrombembolischen Erkrankungen eine erhöhte fibrinolytische Aktivität besteht.

Die hohen fibrinolytischen Werte bei Gerinnungsstörungen sind ein Beweis dafür, daß bei verändertem Gerinnungssystem keinesfalls das fibrinolytische System gestört zu sein braucht, das heißt mit anderen Worten, ein normal funktionierendes fibrinolytisches System setzt keineswegs ein intaktes Gerinnungssystem voraus.

Auch das Marcumar zeigt in unserer Versuchsreihe keinen entscheidenden Einfluß auf die Fibrinolyse (vergl. Gruppe III).

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. In dem einleitenden Teil wird Allgemeines über die Fibrinolyse und die Kapillarpermeabilität mit Besprechung der einzelnen Reaktionsmechanismen angeführt.

2. Mit der Fibrinplattenmethode wurden fibrinolytische Untersuchungen an Patienten mit Permeabilitätsstörungen (Lebercirrhose, Nephrotisches Syndrom), Gerinnungsstörungen und thrombembolischen Erkrankungen mit Marcumartherapie durchgeführt. Dabei wurden die fibrinolytische Aktivität der Gewebeflüssigkeit mit der des Blutes verglichen.

3. Ergebnis:

   a. Die Fibrinolyse des Gewebesaftes (entspricht der Cantharidenblasenflüssigkeit) ist genauso aktiv wie die des Blutes, der Proaktivator ist sogar vermehrt im Gewebesaft zu finden. Inhibitoren sind meistens in der Blase weniger vorhanden als im Plasma.
   Eine Permeabilitätsänderung der Kappilarmembran brachte auch keinen Unterschied zwischen Gewebe- und Blutfibrinolyse.

   b. Eine Fibrinolyseänderung in Abhängigkeit vom Alter ist nicht zu ermitteln.

   c. Abgesehen von geringen Abweichungen der Fibrinolysewerte läßt sich auch keine wesentliche Differenz zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht erkennen.

   d. Trotz der unterschiedlichen Grundkrankheiten der Versuchspersonen sind die Abweichungen der Fibrinolysewerte auffallend gering. Eine Ausnahme machen die Fälle mit Lebercirrhose und Nephrose, die mit erheblichen Eiweißstörungen einhergehen; bei ihnen war die fibrinolytische Aktivität etwas vermindert.

   e. Marcumar und Gerinnungsstörungen blieben ohne Einfluß auf die Fibrinolyse.

L I T E R A T U R A N G A B E

1. ABLONDI F.B. and J.J. HAGAN: Proc. Soc. exp. (N.Y.) 95, 195 (1957)
2. ALBRECHTSEN O.K., O. STORM and M. CLAASSEN: Scand. J. clin. Invest. 10, 310 - 318 (1958)
3. ALBRECHTSEN O.K.: Brit. J. Haematol, ɔ, 284 - 291 (1957)
4. ALKJAERSIG N., A.P. FLETCHER and S. SHERRY: J. clin. Invest. 38, 1086 - 1095 (1959)
5. ALKJAERSIG, FLETCHER and SHERRY: J. biol. Chem. 233, 86 (1958)
6. ALKJAERSIG, NORMA and SHERRY: Thromb. diath. haemorrh. Vol. I, 568 (1957)
7. AMBRUS J.L., C.M. AMBRUS, N. BACK, I.E. SOKAL and G.L. COLLINS: Ann. New York Acad. Sci. 68, 97 - 137 (1957)
8. AMERY A., J. VERMYLEN, H. MOES and M. VERSTRAETE: Thromb. diath. haemorrh. Vol. VII, 70 (1962)
9. ASTRUP T.: Lancet II, 565 (1956)
10. ASTRUP T.: Nature (Lond.) 185, 619 (1960)
11. ASTRUP T.: Proc. of the forth international Congress of Biochemistry p. 147; Vienna 1958
12. ASTRUP T.: Blood 11, 781 (1956)
13. ASTRUP T.: Lancet 271, 565 (1956)
14. ASTRUP T.: Biochem. J. 50, 5 (1951)
15. ASTRUP T.: Acta physiol. scand. 24, 267 (1951)
16. ASTRUP T.: Thromb. diath. haemorrh. Vol. II, 347 (1958)
17. ASTRUP T.: Medizinische 1959; 1972 - 1979
18. ASTRUP T.: Acta haematol. (Basel) 7, 271 - 280 (1952)
19. ASTRUP T.: Wien. Z. inn. Med. 39, 373 - 386 (1958)
20. ASTRUP and ALKJAERSIG: Arch. Biochem. Biophys. 37, 99 (1952)
21. ASTRUP and S. MÜLLERTZ: Arch. Biochem. 40, 346 (1952)
22. ASTRUP and P.M. PERMIN: Nature (Lond.) 159, 681 (1947)
23. ASTRUP, J. PIPER and J. RASMUSSEN: Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 336 - 341 (1960)
24. ASTRUP and I. STERNDORFF: Nature 170, 981 (1952)
25. ASTRUP and I. STERNDORFF: Thromb. diath. haemorrh. Vol. IV, 462 (1960)
26. AUERWALD W. und W. DOLESCHEL: Wien. klin. Wschr. 73, 463 - 466 (1961)
27. AUERWALD and DOLESCHEL: Thromb. diath. haemorrh. Vol. V, 112 (1961)

28. BARKER JOERGENSEN C.: Acta physiol. scand. 14
29. BARNHART M.J. and J.M. RIDDLE: Thromb. diath. haemorrh. Vol. VII, 202 (1962)
30. BARTHELHEIMER und KÜCHMEISTER: Kapillaren und Interstitium; Georg Thieme - Verlag, Stuttgart 1955
31. BARTHELHEIMER H., G. STEINORTH und W. OLK: Z. exp. Med. 118, 109 - 122 (1951)
32. BAYERLE H. und K. KAMMENHUBER: Blut 4, 78 - 85 (1958)
33. BAYERLE H. und G. KIRSTEIN: Klin. Wschr. 1952; 352 - 354
34. BEAUMONT J.L., V. BEAUMONT et A. DOMART: Rev. franç. Ét. clin. biol. 1, 667 - 673 (1956)
35. BELLER F.K. (Berichterstatter): Med. Welt 1960 I, 1175
36. BELLER F.K. und P. GLAS: Naturwissenschaften 46, 476 (1959)
37. BELLER F.K. and P. GLAS: Thromb. diath. haemorrh. Vol. V, 531 - 542 (1961)
38. BELLER F.K. und D. SELLIN: Arzneimittelforschung 10, 758 - 763 (1960)
39. BENNHOLD H.: Jahrb. ärztl. Fortbild. 4, 72 (1955)
40. BENNHOLD H.: Acta med. scand. (Stockh.) 154, Suppl. 312, 608 - 611 (1956)
41. BERGSTRÖM K., B. BLOMBÄCK and G. KLEEN: Acta med. scand. 168, 291 - 305 (1960)
42. BIGGS R., R.G. MACFARLANE and J. PILLING: Lancet I, 402 (1947(
43. BILLIMORIA J.D., J. DRYSDALE, D.C.O. JAMES and N.F. MACLAGAN: Lancet II, 471 - 475 (1959)
44. BLIX S.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 58 (1961)
44a BLOMSTRAND R., I.M. NILSSON and O. DAHLBÄCK: Scand. J. clin. Lab. Invest. 15, 248 - 254 (1963)
45. BUCKELL M. and F.A. ELLIOTT: Lancet I, 660 (1959)
46. CAEN I.: Path. et. Biol. 9, 1501 - 1504 (1961)
47. CERVINI C. e G. FICOLA: Clin. nuova (Roma) 11, 389 - 408 (1950)
48. CHAMBERS R. and B.W. ZWEIFACH: Physiol. Rev. 27, 436 - 463 (1947)
49. CHOREMIS, BASTI, CHATZIDIMITRION und BAROUTZOU: Acta paediatr. (Stockh.) 47, 26 - 33 (1958)
50. CHRISTENSEN L.R. and E.M. MACLEOD: J. gen. Physiol. 28, 559 (1945)
51. CHRISTENSEN L.R.: J. gen. Physiol. 28, 363 (1945)
52. CHRISTENSEN L.R.: J. gen. Physiol. 30, 149 (1946)

53. CIHULA J. und POLÁK J.: Z. ges. inn. Med. 15, 396 - 399 (1960)
54. CLIFFTON E.E.: Acta haemat. (Basel) 20, 76 - 85 (1958)
55. COCHRAN B. (jr.), E.B. WHITNEY and A.G. WARE: Pharm. Acta Helv. 33, 719 - 725 (1958)
56. COHEN S.J. and WARREN R.: New Engl. J. Med. 264, 79 - 84 und 128 - 134 (1961)
57. van CREVELD S. and I.A. MOCHTAR: Ann. paediat. (Basel) 194, 65 - 75 (1960)
58. DANIELLI H.F.: J. Physiol. 98, 109 (1940)
59. DASTRE A.: Arch. Physiol. norm. Path. 25, 601 (1893)
60. DELEZENNE C. and E. POZERSKI: C. R. Soc. Biol. (Paris) 55, 327 (1903)
61. DEMBOWSKI U.: Z. Kreisl. - Forsch. 48, 961 - 966 (1959)
62. DENYS J. and H. MARBAIX: Cellule 5, 197 (1889)
63. DEUTSCH E.: Schweiz. med. Wschr. 90, 1252 - 1253 (1960)
64. DEUTSCH E.: Wien. klin. Wschr. 71, 586 (1959)
65. DEUTSCH E.: Wien. klin. Wschr. 68, 553 - 555 (1956)
66. DEUTSCH E.:und M. FISCHER: Thromb. diath. haemorrh. Vol. IV, 482 (1960)
67. DEUTSCH E., P. ELSNER und M. FISCHER: Wien. Z. inn. Med. 41, 457 - 472 (1960)
68. DEUTSCH, GIEBISCH, MÜLLER, SCHEUBA und THALER: Klin. Med. 11, 133 (1956)
69. DOLESCHEL W. und W. AUERWALD: Wien. med. Wschr. 1961; 306
70. DOLESCHEL W. and W. AUERWALD: Thromb. diath. haemorrh. Vol. V, 498 (1961)
71. DONALDSON V.H.: J. Lab. clin. Med. 56, 644 - 651 (1960)
72. DONNER L.: Schweiz. med. Wschr. 90, 1254 - 1255 (1960)
73. EHRICH W.E.: Handb. der allg. Path.; Bd. VII, 1. Teil, Springerverlag 1956; (s. Lit. Seite 246 - 324)
74. EICHENBERGER E. und G. SCHÖNHOLZER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, 200 - 204 (1956)
75. EICHENBERGER E., B. KICKHÖFEN, M. SCHMIDHAUSEN - KOPP und G. SCHÖNHOLZER: Schweiz. med. Wschr. 1954; 65 - 67
76. EICHENBERGER E., M. SCHMIDHAUSEN - KOPP, H. HURNI, M. FISCAY und O. WESTPHAL: Schweiz. med. Wschr. 85, 1213 (1955)
77. ENGEL D.: J. of Physiol. 99, 161 - 181 (1941)
78. EPPINGER H.: Die Permeabilitätspathologie als Lehre vom Krankheitsbeginn. Springer, Wien 1949

79. FANTL P. und S.E. SIMON: Anst. J. exp. Biol. med. Sci. 26, 521 (1958)
80. FEARNLEY G.R.: Lancet I, 992 (1961)
81. FEARNLEY G.R.: Amer. J. Cardiol. 6, 371 - 377 (1960)
82. FEARNLEY G.R., G. BAHNFORTH and E. FEARNLEY: Clin. Sci. 16, 645 - 650 (1957)
83. FEARNLEY G.R. and J. FERGUSON: Lancet no 700, 4; 1040 (1957)
84. FEARNLEY G.R. and J. FERGUSON: Clin. Sci. 17, 555 - 561 (1958)
85. FEARNLEY G.R., J. FERGUSON, R. CHAKRABARTI and C.T. VINCENT: Lancet I, 184 - 186 (1960)
86. FEARNLEY G.R. and R. LACKNER: Brit. J. Haematol. 1, 189 - 198 (1955)
87. FEARNLEY G.R., C.T. VINCENT and R. CHAKRABARTI: Lancet II, 1067 (1959)
88. FILIP J., O. SOUŠEK und R. PAPEŽOVÁ: Z. ges. inn. Med. 16, 156 - 160 (1961)
89. FISCHBACHER W.: Dissertation, Zürich 1960
90. FISHER S., B. RAMAT and B. KREISLER: Israel. med. J. 19, 195 - 198 (1960)
91. FONIO A.: Ergebn. Chir. Orthop. 42, 203 - 241 (1959)
92. FONIO A.: Medizinische 1958; 1563 - 1568 / 1577 - 1579
93. FONIO A.: Med. Welt 1961; 31 - 32 u. 37, Bild 35
94. FONIO A.: Schweiz. med. Wschr. 90, 1243 - 1246 (1960)
95. FRICK P.G.: Acta haemat. (Basel) 16, 11 (1956)
96. FUKUTAKA, SHIDA, ARAKAWA and KATO: Blood 15, 690 - 697 (1960)
97. GEYER G., E. KEIBL und H. KÖBL: Z. exp. Med. 122, 1 - 13 (1953)
98. GOODPASTURE E.W.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 25, 330 (1914)
99. GROSS R. und R. HOLEMANNS: Klin. Wschr. 38, 999 - 1000 (1960)
100. GROSS R., W. HARTL, G. KLOSS und B. RAHN: Dtsch. med. Wschr. 85, 2129 - 2141 (1960)
101. HALPERN B.N. and D. FRITEL: Acta med. Scand. 114, 15 (1952)
102. HALSE T.: Editio Contor 1948; 186
103. HALSE T.: Medizinische 1958; 2044, 2047 - 2054 u. 2102 - 2108
104. HALSE T.: Schweiz. med. Wschr. 1947; 411 - 413
104a HEIMBURGER N. und G. SCHWICK (Behringwerke AG): Thromb. diath. haemorrh. Vol. VII, 444 (1962)
105. HLADOVEG J. und V. MANSFELD: Z. ges. inn. Med. 15, 312 - 315 (1960)

106. HOLEMANS R. and R. GROSS: Thromb. diath. haemorrh. Vol. VI, 196 (1961)
107. HÖRDER M.H.: Klin. Wschr. 38, 1245 - 1248 (1960)
108. HÖRDER M.H. und B. KICKHÖFEN: Acta haematol. (Basel) 17, 321 - 332 (1957)
109. HUNTER J.: Works of edited by J.P. PALMER. Bd. 1, (1835)
110. IATRIDIS S.G.: Fed. Proc. 20, 58 (1961)
111. IATRIDIS S.G. and J.H. FERGUSON: Thromb. diath. haemorrh. Vol. VI, 411 (1961)
112. IMHOF P., M. IMHOF, E. EICHENBERGER und H. LAUENER: Schweiz. med. Wschr. 89, 736 - 740 (1959)
113. JOHNSON A.J. and W. ROSS MC. CARTY: Thromb. diath. haemorrh. Vol V, 391 - 395 (1961)
114. JOHNSON S.A., M.J. CALDWELL and E. MC. CALL PRIEST: Circulation Res. 5, 252 - 256 (1957)
115. JOHNSON S.A. and C.L. SCHNEIDER: Science 117, 229 (1953)
116. JÜRGENS J.: Dtsch. med. Wschr. 84, 2285 - 2289 (1959)
117. JÜRGENS J.: 5. Kongr. Europ. Ges. Hämatol. 1956; 453 - 456
118. JÜRGENS J. und F.K. BELLER: Klin. Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Stuttg. Georg Thieme 1959; XVII, 391
119. JUNG E.G. und F. DUCKERT: Schweiz. med. Wschr. 1960; 1239
120. KAISER E.: Wien. klin. Wschr. 71, 489 (1959)
121. KAPLAN M.H.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 57, 40 (1944)
122. STAMM H.: S. Karger, Basel 166 (1962)
123. v. KAULLA K.N.: Medizinische 1953; 1651 - 1654
124. v. KAULLA K.N.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58, 340 - 343 (1952)
125. v. KAULLA K.N.: Klin. Wschr. 38, 6; 288 (1960)
126. v. KAULLA K.N. und R.L. SCHULTZ: Amer. J. clin. Path. 29, 104 - 112 (1958)
127. KERRINNES - JAUERNIG E. und H. KNOBLOCH: Z. Altersforsch. 7, 25 - 29 (1953)
128. KLINE D.L.: J. biol. Chem. 204, 949 (1953)
129. KLINE D.L. and J.B. FISHMAN: Ann. New York Acand. Sci, 68, 25 - 37 (1957)
130. KLINE D.L. and J.B. FISHMAN: J. biol. Chem. 236, 2807 (1961)
131. KOLLER F.: Amer. J. Cardiol. 6, 367 - 370 (1960)
132. KOLLER F.: Schweiz. med. Wschr. 90, 1233 - 1238 (1960)
133. KOLLER F.: Thromb. diath. haemorrh. Vol. II, 407 (1958)

134. KÖNIG F.: Dissertation in Zschr. exp. Med. 122, 478 (1954); veröff. von H. BARTHELHEIMER und W. SCHWARTZKOPFF
135. KOPYTOWSKI, O. GAUS und G.K. STEIGLEDER: Histologie der Hautkrankheiten, I. Band, 2. Auflage; Springer Verlag, Berl. Gött. Heidelb. 1955, s. Seite 238
136. KOWALSKI E.: Poland. J.clin. Path. 12, 215 (1959)
137. KOWALSKI E., M. KOPEC, Z. LATALLO, S. ROSZKOWSKI and N. SENDYS: Blood 13, 436 - 446 (1958)
138. KOWALSKI E., Z. LATALLO und S. NIEWIAROWSKI: Fol. haemat. 75, 225 - 241 (1957)
139. KÜCHMEISTER H.: Erg. inn. Med. N. F. 4, 463 - 518 (1953)
140. KUSCHINSKI G. und H. LUDEWIG: Arch. exp. Pathol. Pharm. 210, 404 (1950)
141. KUTZIM H.: Münch. med. Wschr. 1951; 2603 - 2604
142. KWAAN H.C. and A.J.S. MC FADZEAN: Clin. Sci. 15, 245 - 257 (1956)
143. KWAAN H.C., A.J.S. MC FADZEAN and J. COOK: Lancet I, 132 - 136 (1956)
144. KWAAN H.C., R. LO and A.J.S. MC FADZEAN: Clin. Sci, 18, 251 - 261 (1959)
145. KWAAN H.C., R. LO and A.J.S. MC FADZEAN: Clin. Sci. 16, 241 - 253 (1957)
146. LASSEN M.: Acta. physiol. Scand. 27, 371 (1952)
147. LEWIS J.H. et J.H. FERGUSON: Rev. d'Hématol. 7, 6 - 19 (1952)
148. LIEBERMANN J. and F. KELLOG: Circulation Res. 9, 515 - 521; Circulation 22, 653 (1960)
149. LINDNER A.: Stat. Meth. für Naturwissenschaftler und Mediziner; Verlag Birkhäuser (Basel). II. erw. Aufl.
150. LOOMIS E.C., A. RYDER and Jr.C. GEORGE: Arch. Biochem. 20, 444 (1949)
151. MACFARLANE R.G. and R. BIGGS: Blood 3, 1167 (1948)
152. MACFARLANE R.G. and R. BIGGS: Lancet II, 862 (1946)
153. MARBET R.: Röntgen- u. Laborat.- Praxis 11, 43 - 46 und 49 - 52 (1958)
154. MARKUS G. and C.M. AMBRUS: J. biol. Chem. 235, 1673 (1960)
155. MARX R.: Blut I, 275 - 285 (1955)
156. MARX R.: Fol. haemat. (Leipzig) 71, 127 - 145 (1951)
157. MATIS P. und H. HAGER: Z. ges. exp. Med. 118, 131 (1952)
158. MATIS P. und J. SCHEELE: Wien. klin. Wschr. 65, 102 (1953)

159. MELLEROWICZ H.: Z. Rheumaforsch. 11, 199 (1952)
160. MILSTONE H.: J. Immunol. 42, 109 (1941)
161. MORGAGNI I.P.: De sedibus et causis morborum, per anatomen ida gatis. Tonus sec. 1761
162. MÜLLERTZ S.: Acta physiol. Scand. (Stockh.) 38, Suppl. 130, 13 - 66 (1956)
163. MÜLLERTZ S.: Arch. Biochem. 41, 235 (1952)
164. MÜLLERTZ S.: Biochem. J. 61, 424 (1955)
165. MÜLLERTZ S.: and M. LASSEN: Proc. Soc. sxp. Biol. (N.Y.) 82, 264 (1953)
166. MURRAY M.: Amer. J. clin. Path. 31, 107 - 111 (1959)
167. NELSON JR.T.E.: Circulation Res. 8, 889 - 996 (1960)
168. NEUMAYR A., F. PAKESCH und E.E. REIMER: Wien. Z. inn. Med. 34, 200 206 (1953)
169. DE NICOLA P. and G.M. MASSETTI: Blut 3, 20 - 26 (1957)
170. DE NICOLA P. and F. SOARDI: Thromb. diath. haemorrh. Vol. II, 290 (1958)
171. DE NICOLA P., F. SOARDI und A. GIBELLI: Schweiz. med. Wschr. 90, 1256 - 1257 (1960)
172. NILSSON I.M. and B. OLOW: Acta Chir. Scand, 123, 247 (1962)
173. NILSSON I.M., B. SKOUSE and K. GYDELL: Acta med. scand. 159, 463 (1957)
174. NILSSON I.M., S.E. BJORKHAM, W.V. STUDNITZ and A. HALLEN: Thromb. diath. haemorrh. Vol. VI, 177 (1961)
175. NOLF P.: Arch. Int. Physiol. 3, 1 (1905)
176. NORMAN P.S.: J. of Exper. Med. 106, 423 - 437 (1957)
177. NORMAN P.S.: J. of Exper. Med. 108, 53 - 68 (1958)
177a NORMAN P.S.: Amer. J. Cardiol. VI (2), 390 (1960)
178. NORMAN P.S. and B.M. HILL: J. exp. Med. 108, 639 (1958)
179. OGSTON D. and H.W. FULLERTON: Lancet II, 730 - 733 (1961)
180. OLESEN E. S.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 410 - 415 (1961)
181. OLOW B. and I.M. NILSSON: Tran. 8-th Congr. Europ. Soc. Haemat. Vienna, p. 444, Karger, Basel/New York 1962
182. OPIE E.L., B.I. BARKER and A.R. DOCHEZ: J. exp. Med. 13, 162 (1911)
183. PAPPENHEIMER J.R.: Klin. Wschr. 1955; 362. Physiol. Rev. 33, 387 (1957)
184. PERMIN P.M.: Kopenhagen, Diss. 1949; (Dän.)
185. PERMIN P.M.: Nature 160, 571 (1947)

186. PILEGGI J.E.: Pren. med. argent. 47, 332 - 337 (1960)
187. RAPAPORT H.G.: and S. KLEIN: J. Pediatr. 18, 321 - 327 (1941)
188. RATNOFF O.D.: Bull. Hopkins Hosp. 84, 29 - 42 (1949)
189. RATNOFF O.D. and V.H. DONALDSON: Amer. J. Cardiol. 6, 378 - 386 (1960)
190. REMDE W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1959; 401 - 404
191. REMMERT L.F. and P. COHEN: J. biol. Chem. 181, 431 (1949)
192. RENKIN E.M. und R. PAPPENHEIMER: Ergeb. Physiol. 49, 59 (1957)
193. RIES W. und L SCHUSTER: Med. Welt. 1960; 2531 - 2535
194. RÖCKL H., M. METZGER und H.W. SPIER: Klin. Wschr. 1954; 253 - 259
195. SAILER S.: Wien. Z. inn. Med. 41, 307 - 316 (1960)
196. SAMARTZIS E.A. and CH.D. COOK: Acta paediat. (Uppsala) 49, 724 - 726 (1960)
197. SANDBERG H., G. TSITOURIS, A.C. DE LEON, S. BELLET and J. SCHRAEDER: Amer. J. Cardiol. 5, 666 - 673 (1960)
198. SHERRY S.: J. clin. Invest. 33, 1054 (1954)
199. SHERRY S. and N. ALKJAERSIG: J. clin Invest. 35, 735 (1956)
200. SHERRY S. and N. ALKJAERSIG: Thromb. diath. haemorrh. Vol. I, 264 (1957)
201. SHERRY S., A.P. FLETSCHER and N. ALKJAERSIG: Physiol. Rev. 39, 2, 343 (1959)
202. SHERRY S., R.J. LINDEMEYER, A.P. FLETSCHER and N. ALKJAERSIG: J. clin. Invest. 38, 810 (1959)
203. SIEGEL M. und E.E. CLIFFTON: Appl. Physiol. 10, 289 - 293 (1957)
204. SOULIER I.P., MATHEY I., A.G. LE BOLLOCH, P. DAUMET et H. FAYET: Rev. Hémat. 7, 30 (1952)
205. SCHMID J.: Wien. Z. inn. Med. 35, 85 - 96 (1954)
206. SCHULTZ R.L., J.A. MOORMAN, L.O. MATOUSH and A.F. LINCOLN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 94, 198 - 200 (1957)
207. SCHULZ F.H. und H. KNOBLOCH: Münch. med. Wschr. 1954; 1226 - 1227
208. SCHULZ F.H. und H. KNOBLOCH: Münch. med. Wschr. 1954; 1482 - 1484
209. SCHULZ F.H., D. MICHEL und O. HARTLER: Klin. Wschr. 35, 404 (1954)
210. SCHWARTZKOPFF W.: Z. ges. exp. Med. 133, 583 - 594 (1960)
211. SCHWARTZKOPFF W. und H. BARTHELHEIMER: Klin. Wschr. 37, 1253 - 1260 (1959)

212. STEFANINI M. and I.S. MURPHY: J. clin. Invest. 35, 355 (1956)
213. STÜTTGEN G. und H. WÜST: Arch. klin. exper. Dermatol. Bd. 206, (1957)
214. TAGNON H.J., C.S. DAVIDSON and F.H.L. TAYLER: J. clin. Invest. 22, 127 (1943)
215. TILLET W.S. and R.L. GARNER: J. exp. Med. 58, 485 (1933)
216. TROLL W. and S. SHERRY: J. biol. Chem. 213, 881 (1955)
217. TRUELOVE S.C.: Clin. Sci. 10, 229 (1951)
218. TURPINI R.: Laboratorio (Granada) 22, Nr. 127, 1 - 21 (1956)
219. VERSTRAETE M.: Arch. int. Pharmacodyn. 128, 31 - 38 (1960)
220. DE VRIES S.I., M.A.J. BRAAT VAN STRAATEN, E. MÜLLER and M. WETTERMARK: Ned. T. Geneesk. 105, 1623 - 1629 (1961)
221. WALTHER G.: Ärztl. Forsch. 12; I 157 - 160 (1958)
222. WEINER, CRINIS, REDISH and STEELE: Circulation 19, 845 - 848 (1959)
223. WILBRANDT W.: Dtsch. med. Wschr. 1957; 1153 - 1158
224. WILLE P.: Dtsch. Gesundheitswesen 1956; 1724 - 1728
225. WITTE S.: Klin. Wschr. 34, 910 (1956)
226. WITTE S. und P. DIRNBERGER: Klin. Wschr. 33, 931 (1955)
227. WITTE S.:Thromb. diath. haemorrh. II, 146 (1958)
228. WITTE S.: Fol. haemat. (Frankf./Main) 1, 320 - 338 (1957)
229. WITTE S. und D. BRESSEL: Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 200 - 212 (1958)
230. WITTE S. und K.Th. SCHRICKER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 63, 634 - 637 (1957)
231. WITTE S. und K.TH. SCHRICKER: Fol. haemat. (Frank./Main) 2, 366 - 376 (1958)
232. WUNDER?Y CH. und P. WUHRMANN: Plasma (Milano) 1, 27 - 48 (1953)
233. ZYLBER J., W.F. BLATT and M. JENSEN: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 102, 755 (1959)

Herrn Prof. Dr. med. Siegfried Witte danke ich
für die Überlassung des Themas, die Erstattung
des Referates und seine stete Hilfsbereitschaft.

L e b e n s l a u f

Name:	Hartmut Albert Günther R e e g
wohnhaft in:	Coburg, Hirschfeldring 12
geb. am:	20. August 1938
in:	München
Eltern:	Dr. Friedrich Reeg, Mathematiker
	Gertrud Reeg, Gewerbeoberlehrerin
Besuchte Schulen:	Volksschule Coburg (1944 - 1948)
	Oberrealschule Ernestinum, Coburg (1949 - 1958)
Reifeprüfung:	17. Juli 1958
Studium:	WS 1958/59 - WS 1963/64
	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
Prüfungen:	Naturwissenschaftliche Vorprüfung (Juli 1959)
	Ärztliche Vorprüfung (Februar 1961)
	Ärztliche Prüfung (21. Juli 1964)

Erlangen, den 27. Juli 1964

gez. Hartmut Reeg

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5